

Systematische Untersuchung und Weiterentwicklung katalasemimetischer Eisen(III)-Komplexe

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie
an der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Karl-Heinz Seiffert
aus Wuppertal

Essen 2005

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Reiner Sustmann
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Herbert de Groot

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2005

"Hiermit bestätige ich, die vorliegende Doktorarbeit nur mit den angegebenen
Hilfsmitteln ohne fremde Hilfe angefertigt zu haben"

Abkürzungen

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ABTS	2,2'-Azino-bis-(3-ethyl-2,3-dihydro-1,3-benzthiazol- 6-sulfonsäure)
al.	(Lat.: alii) andere
d	Dublett
DAF 2 DA	4-Aminofluorescein diacetat
DC	Dünnschichtchromatographie
DFG	Deutsche Forschungs Gesellschaft
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>E</i>	Extinktion
EDTA	Ethylendiamin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraessigsäure
EI	Elektronenstoß-Ionisation (MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (MS)
ESR	Elektronen Spin Resonanz
FAB	Fast atom bombardement (MS)
h	Stunden
HSAB	<i>Theorie of hard and soft acids and bases</i>
Hz	Hertz
<i>IC</i> ₅₀	inhibition Concentration (Konzentration eines Stoffes, der die Geschwindigkeit einer Reaktion um 50% reduziert) Geschwindigkeitskonstante als Mass der katalytischen Aktivität
<i>k</i>	[M ⁻¹ s ⁻¹]
K	Kelvin
kat.	katalytisch
L	Ligand
L	Liter
Lit.	Literatur
m	Multiplett
m/z	Masse pro Ladung
max.	maximal
mbar	Millibar
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz

min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MS	Massenspektroskopie
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonanz
pH	negativer, dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
R _f	ratio of fronts
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
Sdp.	Siedepunkt
SOD	Superoxid-Dismutase
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
T	Temperatur
t	Triplett (NMR)
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TOF	Time of Flight
TON	Umsatzzahl (turn-over-number); Verhältnis der Konzentration des Produktes zur eingesetzten Katalysator-Konzentration
UV	Ultraviolett
UV/Vis	Ultraviolett/Visible (Spektroskopie)
ÜZ	Übergangszustand
Vis	Sichtbarer Strahlungsbereich
μmol	Mikromol

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aktivierte Sauerstoffspezies und Radikale	1
1.2	Zersetzung des Wasserstoffsuperoxids	3
1.2.1	Eisen als Redoxmediator bei der ROS-Bildung	3
1.2.2	Fenton und Enzymreaktion	4
1.3	Klassifizierung katalytisch aktiver Eisenkomplexe	6
1.3.1	Eisenchelatoren	6
1.4	Porphyrine und Porphyrinanaloga	7
1.4.1	Protoporphyrin	8
1.4.2	Eisenkomplexe des Protoporphyrins	8
1.5	Peroxoreduktasen	9
1.5.1	Katalase	9
1.5.2	Biologische Bedeutung der Katalase	10
1.5.3	Klassifizierung	10
1.6	Katalasemimetika	13
1.6.1	Vergleich mit nativen Systemen	14
2	Problemstellung	15
3	Synthese und Diskussion der Makrozyklen	17
3.1	Darstellung der Ligandenbausteine als Ausgangsverbindung für die Makrozyklen	19
3.1.1	Darstellung von 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-1,3-benzdioxol	19
3.1.2	Darstellung des 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (1b)	20
3.1.3	Darstellung von 4,5-Dinitro-1,2-dimethoxybenzol (2g)	21
3.1.4	Darstellung der Ligandenbausteine 1d, 1h und 1i	22
3.1.5	Darstellung von 4, 5 Diamino-1,2-phenylen-diacetat (1j)	23
3.2	Darstellung der 14-gliedrigen Stickstoffmakrozyklen	24
3.2.1	2,3,11,12-Tetrakis-(2-methoxy-ethoxy)-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-c)	25
3.2.2	2,3,11,12-Acetoxy-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-j)	25
3.2.3	2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxyessigsäure- <i>tert</i> -butylester)-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen	27

3.2.4	Darstellung der halogensubstituierten Tetraaza[14]annulene TAA-e und TAA-k	27
3.2.5	2,3,11,12-Tetramethoxy-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen (TAA-g)	28
3.2.6	2,3,11,12-Tetrahydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]-annulen-hydrobromid (TAA-b)	29
3.2.7	Darstellung von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetrakis-(2-methoxyethoxy)-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-c')	30
3.3	Synthese und Diskussion der Eisenkomplexe	32
3.3.1	Synthese von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetrakis-(2-methoxyethoxy)-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen -eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-c)	33
3.3.2	Darstellung von 2,3,11,12 Tetrakis-(acetoxyessigsäure- <i>tert</i> -butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-d) mit Tris-(<i>p</i> -bromphenyl)-ammoniumhexachloroantimonat und FeCl ₂	34
3.3.3	Darstellung von 2,3,11,12 Tetrakis-(acetoxyessigsäure- <i>tert</i> -butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-d) mit Triphenylamin und FeCl ₂ bei schonender Luftsauerstoff-oxidation	35
3.3.4	Synthese von 2,3,11,12-Tetramethoxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-g) mit FeCl ₃	35
3.3.5	Synthese von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-[1,4,8,11] tetraaza-annulen-eisen(III)chlorid mit Fe(II)chlorid, Luftsauerstoff und NaCl (Fe(III)TAA-b)	36
3.3.6	Synthese von 2,3,11,12 Tetrakis-(acetoxyessigsäure- <i>tert</i> -butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid (Fe(III)TAA-d)	38
3.3.7	Synthese von 2,3,11,12-tetrakis(2-methoxy-ethoxy)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid (Fe(III)TAA-c)	39
3.4	NMR-spektroskopische Charakterisierung des zentralen Ringsystems im Hinblick auf den Substituenteneinfluss	40

3.5	Katalytische Aktivität der Eisenkomplexe gegenüber Wasserstoffperoxid	44
3.5.1	Elektrochemische Sauerstoffmessung mit der Clark-Elektrode	44
3.5.2	Gegenüberstellung der Komplexe.....	45
3.6	Einfluss des Ligandenfeldes auf die katalaseähnliche Aktivität der Komplexe	51
3.6.1	Nichtkovalente Wechselwirkungen	51
3.6.2	Elektronen Spin Resonanz Spektroskopie (ESR)	54
3.6.3	Mössbauerspektroskopien und SQUID Messungen	62
3.6.4	UV/Vis-Spektroskopische Gegenüberstellung	73
3.7	Untersuchung des hydroxylsubstituierten Liganden TAA-b und seiner Komplexe	78
3.7.1	UV/Vis-spektroskopische Untersuchung zur Eisen(II)-Komplexierung des TAA-b Liganden.....	78
4	Zusammenfassung	83
5	Ausblick	86
6	Experimenteller Teil	88
6.1	Instrumentelle Analytik.....	88
6.2	Trocknung der Lösungsmittel ^[105]	90
6.3	Probenvorbereitung für die Sauerstoffmessung mit einer Clark- Elektrode.....	91
6.4	Darstellung der Ausgangsprodukte.....	93
6.4.1	Darstellung von Propinal ^[106]	93
6.4.2	Darstellung von 2,2-Dimethyl-1,3-benzdioxol ^[72]	94
6.4.3	Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-benzdioxol ^[72]	95
6.4.4	Darstellung von 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-1,3-benzdioxol ^[72]	96
6.4.5	Darstellung von 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol ^[72]	97
6.4.6	Darstellung von 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol ^[107]	98
6.4.7	Darstellung von 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitrobenzol ^[108]	99
6.4.8	Darstellung von 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-dinitrobenzol ^[72]	100
6.4.9	Darstellung von 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diaminobenzol ^[109] ..	101
6.4.10	Darstellung von 4,5-Dinitro-1,2-acetoxyessigsäure- <i>tert</i> -butylester.....	102
6.4.11	Darstellung von 4,5-Diamino-1,2-acetoxyessigsäure- <i>tert</i> - butylester ^[anal.109]	104

6.4.12	Synthese von 4,5-Dinitro-1,2-dimethoxybenzol ^[110]	105
6.4.13	Synthese von 4,5,6-Trinitro-1,2-dimethoxybenzol	106
6.4.14	Reduktion von 4,5-Dinitro-1,2-dimethoxybenzol mit Hydrazin zu 4,5-Diamino-1,2-dimethoxybenzol ^[111]	107
6.4.15	Darstellung von 4,5-Dinitro-1,2-diacetoxybenzol ^[74]	108
6.4.16	Reduktion zu 4,5-Diamino-1,2-diacetoxy-benzol ^[109]	109
6.4.17	Darstellung von 4,5-Diamino-bis(1,2-acetoxyessigsäuremethylester) ^[109]	111
6.4.18	Darstellung von 4,5-Dinitro-bis(1,2-acetoxyessigsäureethylester)	112
6.4.19	Darstellung von 4,5-Diamino-bis(1,2-acetoxyessigsäureethylester) ^[109]	113
6.4.20	Darstellung von 1,2-Dibrom-4,5-Dinitrobenzol ^[112]	114
6.5	Darstellung der Makrozyklen	117
6.5.1	Darstellung von 2,3,11,12-Tetra-(2-methoxy-ethoxy)-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-c)	117
6.5.2	Darstellung von 2,3,11,12-Tetra-(acetoxyessigsäure- <i>tert</i> -butylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-d)	120
6.5.3	Darstellung von 2,3,11,12-Tetramethoxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-g)	123
6.5.4	Darstellung von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-hydrobromid (TAA-b)	125
6.5.5	Darstellung von 2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxyessigsäuremethylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-i)	126
6.5.6	Darstellung von 2,3,11,12-Tetrachlor-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-e)	128
6.6	Komplexierung der Liganden	130
6.6.1	Darstellung von 2,3,11,12-(2-methoxy-ethoxy)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-c)	130
6.6.2	Darstellung von 2,3,11,12-(acetoxyessigsäure- <i>tert</i> -butylester)-dibenzo-[b,i]-[1,4,8,11] tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-d)	133
6.6.3	Darstellung von 2,3,11,12-Tetramethoxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-g)	135
6.6.4	Darstellung von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(II)komplex (Fe(II)TAA-b)	138

6.6.5	Darstellung von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-b).....	140
6.6.6	Darstellung von 2,3,11,12-Tetramethyl-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(III)chlorid ^[83]	142
6.6.7	Darstellung von 2,3,11,12 Tetrakis-(acetoxycyessigsäure- <i>tert</i> -butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid-(Fe(III)TAA-d)	144
6.6.8	Synthese des 2,3,11,12-Tetrachlor-dibenzo-[a,h]-1,4,8,11 tetraaza-[14]-annulen-eisen(III)iodid (Fe(III)TAA-e).....	145
6.7	Syntheseversuche	146
6.7.1	Darstellung von 2,3,11,12-Tetra-(acetoxycyessigsäure-ethylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-h)	146
6.7.2	Syntheseversuch von 2,3,11,12-Acetoxycy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-(TAA-j)	146
6.7.3	Syntheseversuch von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-b) mit Methylsilanen	147
6.7.4	Darstellungsversuch von 2,3-Dichlor-11,12-dihydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (37)	149
6.7.5	Syntheseversuch von 2,3,11,12-Tetrabrom-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-k)	150
6.7.6	Syntheseversuch von 2,3,11,12-Tetrakis-methylsulfanyl-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen.....	151
6.7.7	Darstellungsversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetramethoxy-5,14-dihydro dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen	152
6.7.8	Darstellungsversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetrakis-(2-methoxy-ethoxy)-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen	153
6.7.9	Darstellungsversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetrakis-(acet-oxyessigsäure- <i>tert</i> -butylester)-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-d').....	156
6.7.10	Komplexierungsversuch von 2,3,11,12-Tetramethoxy-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen mit FeCl ₂ und Oxidation mit Tris-(<i>p</i> -bromphenyl)-ammoniumhexachloroantimonat..	157

6.7.11	Komplexierungsversuch von 5,14-Dihydro-5,9,14,18- dibenzo-[<i>b,i</i>]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-2,3,11,12-tetraol mit FeCl ₂ und Oxidation mit Tris-(<i>p</i> -bromphenyl)-ammoniumhexachloroantimonat	158
6.7.12	Komplexierungsversuch von 5,14-Dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[<i>b,i</i>]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-2,3,11,12-tetraol mit FeCl ₂ und Oxidation mit Luftsauerstoff.....	158
6.7.13	Darstellungsversuch von 2,3,11,12-Tetrakis-(methoxy-ethoxy) 5,9,14,18- dibenzo-[<i>b,i</i>]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-Eisen(III)iodid mit Eisen(II)-acetat und Iod	159
6.7.14	Darstellungsversuch von 2,3,11,12-Tetrakis-(methoxy-ethoxy) 5,9,14,18- dibenzo-[<i>b,i</i>]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen mit Eisen(II)chlorid	160
6.7.15	Darstellungsversuch von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[<i>b,i</i>]-[1,4,8,11] tetraaza[14]annulen-Eisen(III)chlorid.....	161
6.7.16	Darstellungsversuch des Eisen(III)-Komplexes aus 2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxymethylester)-5,9,14,18-dibenzo-[<i>b,i</i>]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid	162
7	Literaturverzeichnis	164
8	Anhang.....	169

1 Einleitung

Die Enzymforschung ist darum bemüht, die komplexen Mechanismen der menschlichen Physiologie aufzuklären. Eine weitere Aufgabe besteht nun darin, die Erkenntnisse so umzusetzen, dass die Eigenschaften natürlicher Systeme durch synthetisch zugängliche Verbindungen widergegeben werden können.

Eine der reaktivsten Substanzen, mit denen sich der menschliche Organismus auseinandersetzen muss, ist Sauerstoff. Zum einen ist seine Reaktivität notwendig, um die Atmungskette aufrecht zu erhalten, zum anderen entstehen aber gerade wegen dieser Reaktivität zahlreiche schädliche Abkömmlinge, die sogenannten **Reactive Oxygen Species** (ROS). So werden bei der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien etwa zwei Prozent des aufgenommenen Sauerstoffs zu ROS umgewandelt, zu denen auch das gefährliche Hydroxylradikal gehört. Der gesunde Organismus schützt sich mit Hilfe spezieller Oxidoreduktasen vor der Entstehung dieser Radikale, indem er sie auf einem energetisch verträglichem Niveau zu Sauerstoff und Wasser abbaut. Aggressive Sauerstoffspezies werden in-vivo auch über unspezifisch gebundenes Eisen gebildet (Fenton-Chemie). Daher bietet es sich an, neuartige Eisenchelatoren zu entwickeln, die als besondere Eigenschaft einen katalytischen Zersetzungsmechanismus initiieren, welcher zur Vermeidung freier Radikale im Körper des Menschen beiträgt.^[1-6]

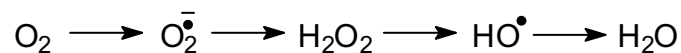
1.1 Aktivierte Sauerstoffspezies und Radikale

Freie Radikale sind in zahlreiche pathophysiologische Prozesse involviert, wobei die jeweiligen Schädigungsmechanismen unterschiedliche Ansatzpunkte haben. So können insbesondere die Sauerstoffradikale lebenswichtige Enzyme und Proteine inaktivieren.^[7] Dennoch darf nicht unbeachtet bleiben, dass aktivierte Sauerstoffspezies auch eine positive biologische Relevanz haben. Beispielsweise entstehen freie Radikale bei der Signaltransduktion verschiedener Regulationsvorgänge. Sie fungieren als *second messenger*, stellen chemotaktische Faktoren bei entzündlichen Prozessen dar und dienen der Abwehr von Bakterien durch phagozytierende Zellen. Weiterhin sind sie an der vasomotorischen Regulation beteiligt.^[8]

Die fortlaufende Produktion kleinerer Mengen von radikalischen Verbindungen ist ein grundsätzliches Merkmal aeroben Lebens. In der Lunge werden reaktive Sauerstoffspezies entweder im Rahmen körpereigener Abwehrmechanismen generiert, oder durch zahlreiche Stressfaktoren induziert. Im Verlauf der Fenton-Reaktion können aus Superoxidanionen wie auch aus Wasserstoffperoxid gefährliche Hydroxylradikale entstehen.^[8-10]

Superoxid-Radikalanionen können durch Enzyme in Wasserstoffperoxid überführt werden, das aufgrund seiner Reaktivität leicht zu Sauerstoff und Wasser zersetzt wird. Diese Prozesse können auf Eigenschaften des Sauerstoffs zurückgeführt werden, die in seiner Elektronenkonfiguration begründet liegen.^[11] Molekularer Sauerstoff ist ein paramagnetisches Molekül mit einem $^3\Sigma_g$ Grundzustand. Das heisst O_2 hat zwei ungepaarte Elektronen in zwei antibindenden $2p\pi_g^*$ Orbitalen, diese sind für den reaktionsträgen Grundzustand von O_2 verantwortlich und schützen daher biologische Moleküle vor oxidativer Schädigung.^[8]

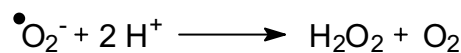
Übergangsmetallionen hingegen besitzen zum Teil ungepaarte Aussenelektronen und können in mehreren stabilen Oxidationsstufen bestehen, zumal sie als aktive Zentren in vielen Enzymen anzutreffen sind.^[8,12] Produkt dieser univalenten Reaktionen sind die vier Reduktionsstufen des O_2 bis hin zum Wasser.



Die dabei entstehenden Superoxidanionen, das Wasserstoffperoxid und das Hydroxylradikal werden neben anderen Verbindungen als reaktive Sauerstoffspezies zusammengefasst.

Das Superoxidradikalanion entsteht durch Reduktion von molekularem Sauerstoff. Reichweite und Membranpermeabilität sind stark begrenzt, da es eine grosse Polarität und eine niedrige Halbwertszeit besitzt. Bei zu hohem pH-Wert dismutiert es zu H_2O_2 und kann dann über die Fenton-Reaktion zum Hydroxylradikal umgewandelt werden.^[13] Die Elektronentransportketten in den Mitochondrien sind der Hauptbildungsort und darüber hinaus entstehen sie auch bei vielen enzymkatalysierten Reaktionen, so beispielsweise bei der NO-Synthase oder der Xanthin- und NADPH-Oxidase.^[14] Seine destruktiven Eigenschaften bestehen vor allem in der Freisetzung von Eisen aus den Speicherproteinen oder der Genese von Arteriosklerose, darüber hinaus besitzt es die Tendenz zur Adduktbildung bei ungesättigten Systemen.^[15] Durch sein hohes Redoxpotenzial zählt das OH-Radikal

zu den aggressiven ROS, dessen Entstehung auf die Fenton-Reaktion zurückzuführen ist.^[8, 16-18] Seine Halbwertszeit im physiologische Milieu liegt bei einer Nanosekunde, so dass es unmittelbar am Ort der Entstehung aktiv wird.^[12,19] Die Konzentration von Wasserstoffperoxid im Cytosol spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivität und Produktion von Regulationsenzymen. Zur Bildung dieser Verbindung kommt es durch die Reaktivität des Sauerstoffs, der für die Atmung benötigt wird. Beispielsweise kann es beim enzymatischen Abbau des Superoxidradikalanions durch eine Superoxiddismutase-katalysierte Dismutation von $\cdot\text{O}_2^-$ entstehen.^[20, 21]

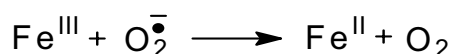


Auf Grund seiner Elektronenkonfiguration ist H_2O_2 kein Radikal und somit vergleichsweise reaktionsträge.^[11] Bei einer Halbwertszeit von einigen Sekunden liegt die intrazelluläre Konzentration im mikromolaren Bereich. Das neutrale Peroxid kann daher relativ grosse Distanzen zurücklegen und membranpermeieren.^[8,22] Wasserstoffperoxid hat als Vorstufe zur Bildung von Hydroxylradikalen durch die $\cdot\text{O}_2^-$ vermittelte Fenton-Reaktion eine grosse pathophysiologische Bedeutung. Der enzymatische Abbau von H_2O_2 kann durch Katalase erfolgen.^[8, 23]

1.2 Zersetzung des Wasserstoffsuperoxids

1.2.1 Eisen als Redoxmediator bei der ROS-Bildung

Hydroxylradikale gehen hauptsächlich aus der H_2O_2 Zersetzung hervor. Eine direkte Reaktion zwischen dem Superoxidradikalanion und Wasserstoffperoxid zur Bildung dieser reaktiven Verbindung konnte ausgeschlossen werden. Diese Tatsache kann auf die Betrachtung von *Haber* und *Weiss* zurückgeführt werden, die in ihrem Zyklus natürlich ablaufende Redoxvorgänge aufzeigt. Eisenkomplexe katalysieren die Entstehung von Hydroxylradikalen, wobei Fe^{III} zunächst durch Superoxid reduziert wird. Im Folgezyklus wird dieses dann wieder durch Wasserstoffperoxid oxidiert.



Da das Superoxidradikalanion das entstehende Eisen(III) reduziert, ist für diesen Prozess nur eine geringe Menge an unspezifisch gebundenem Eisen erforderlich.

1.2.2 Fenton und Enzymreaktion

Die Fenton-Chemie des freien Eisenpools unterscheidet sich, wie in Abbildung 1 zu sehen ist, von den enzymatischen und nichtenzymatischen Hämverbindungen.^[24,25] Daher muss die Zersetzung von Wasserstoffperoxid differenziert betrachtet werden. Zur besseren Übersicht werden drei Kategorien aufgeführt:

- (i) Die Katalyse mit redoxaktivem Eisen im Sinne einer Fenton-Reaktion
- (ii) Umsetzung mit Nichthäm-Eisenkomplexen
- (iii) Native katalytische Aktivität von Peroxoreduktasen

Eisen liegt nicht nur fixiert in den Proteinen vor, sondern man findet es auch in niedermolekularen Chelatoren. So kann es vor allem durch Ascorbat oder Citrat chelatisiert werden.^[26] Diese Spezies ist sowohl in der Lage, H_2O_2 im Cytosol zu generieren als auch katalytisch zu zersetzen. Die Katalyse der ROS folgt mit unspezifisch gebundenem Eisen den Mechanismen der Fentonchemie (Abb. 1 linkes Diagramm).^[27-29] Betrachtet man die Zersetzung etwas genauer, so wird im Vergleich mit Peroxoreduktasen offenkundig, dass hier ein anderer Mechanismus vorliegt. Die folgende Abbildung zeigt schematisch den Unterschied.

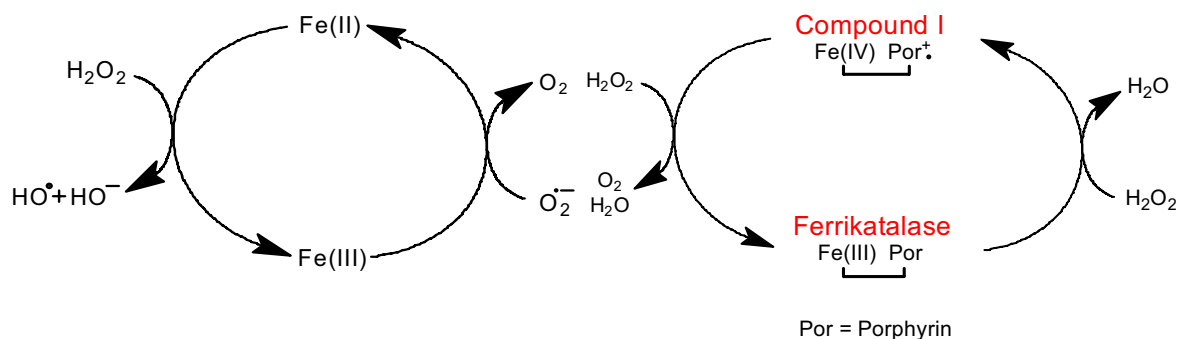
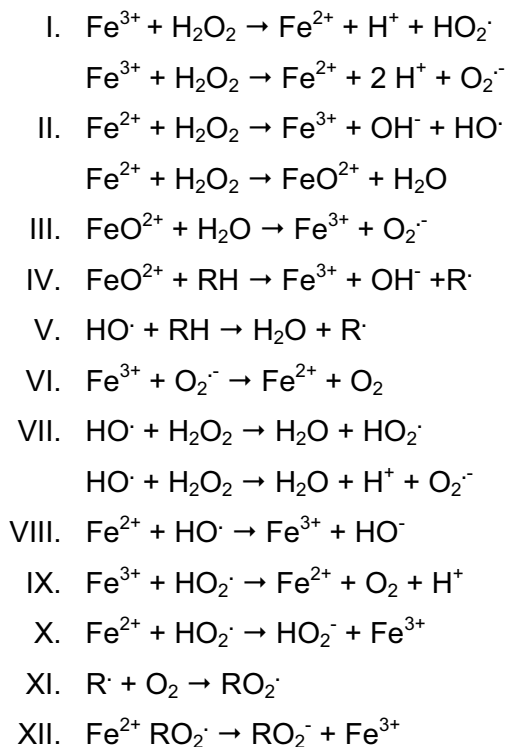


Abb. 1: Links der Haber-Weiss Zyklus und rechts der allgemeine Abbauweg von Peroxiden durch Peroxoreduktase.

Der Haber-Weiss Zyklus verläuft nicht über Eisen mit der formalen Oxidationsstufe vier. Im linken Teil des Haber-Weiss Zyklus (Abb. 1 links) findet die Fenton-Reaktion statt, die für die Bildung von Hydroxylradikalen verantwortlich ist.^[16] Der rechte Teil beschreibt die Oxidation des Superoxidradikalanions, welches über die Reduktion von Eisen(III) ermöglicht wird.

Aus Abbildung 1 (rechts) geht hervor, dass die Zersetzung von Wasserstoffperoxid durch redoxaktives Eisen ebenfalls katalytisch erfolgt, allerdings nicht nach den Kriterien für ein aktives Katalasemimetikum (siehe Kapitel 1.6). Des Weiteren bekommt man erst im niedrigen pH-Milieu eine Zersetzung mit Umsatzzahlen (TON)

zwischen 0.2 und 0.4.^[27,30] Nach Untersuchungen von Tachiev ist die Zersetzung vom Oxidationszustand, der Konzentration, sowie vom pH-Wert abhängig.^[27] Beschränkt auf einen physiologischen pH-Wert ist beispielsweise zu beobachten, dass der Eisen(III)-EDTA Komplex das Superoxidradikalanion aus H_2O_2 erzeugt, aus welchem wiederum Hydroxylradikale hervorgehen.^[31,32] Mit den folgenden Gleichungen ist ein kurzer Überblick der wichtigsten Redox-Reaktionen bei der Wasserstoffperoxid-Zersetzung mit unspezifisch gebundenen Eisenionen aufgeführt.^[33,34]



Gleichung I – XII: Reaktionen von Eisenionen mit H_2O_2 .^[35] R = Substrat

Die dritte Kategorie läuft über das Eisen(IV)-Porphyrinradikalkation und ist bisher nur mit Hämderivaten als prosthetische Gruppe von Enzymen (zum Beispiel Katalase) nachgewiesen worden.

Für diesen Zustand hat sich der Begriff Compound I* etabliert. Im Vergleich zu den nichtenzymatischen Prozessen (siehe Gleichung I-XII) wird deutlich, dass die Eisen(IV)-oxo-Spezies bei enzymatischen Reaktionen eine zentrale Rolle spielt.

*Er darf jedoch streng genommen nur in Zusammenhang mit den Enzymen benutzt werden, da er deren spezieller Terminologie entnommen wurde

1.3 Klassifizierung katalytisch aktiver Eisenkomplexe

Neben Kupfer hat von den Nebengruppenmetallen nur noch Eisen die Eigenschaft, reversible Bindungen mit neutralen Molekülen im biologischen Milieu einzugehen. So eignet es sich beispielsweise sehr gut für den Sauerstofftransport. Eisen wird normalerweise an Speicherproteinen wie das Ferritin gebunden und gelangt so hauptsächlich zum Knochenmark und zur Leber.^[36,37] Während Transferrin zwei Eisenmoleküle tragen kann, vermag Ferritin circa 4500 aufzunehmen. Wird die Bindungskapazität überschritten, so akkumuliert Eisen in der Leber. Dieses wiederum wird für Zellschädigungen und Fibrogenese verantwortlich gemacht.^[38-40] Für die Toxizität von unspezifisch gebundenem Eisen sind folgende Reaktionen von wichtiger Bedeutung.^[41]

- (i) ROS-Bildung über Fenton/Haber-Weiss Reaktionen (Abb. 1)
- (ii) Direkte Stimulation der Fibrogenese durch intrazelluläres Eisen
- (iii) Direkte und indirekte Wirkung von Eisen auf die zelluläre DNS beziehungsweise DNS protein crosslinks

Schwere Schäden können auch schon bei einer relativ geringen Abweichung von der normalen Eisenkonzentration in Leberzellen ausgelöst werden. Auch hier wird vornehmlich eine Beeinträchtigung durch reaktive Sauerstoffintermediate hervorgerufen. Die Regulation von Proteinen des Eisenstoffwechsels erfolgt über Eisenregulationsproteine (IRPs).^[42]

1.3.1 Eisenchelatoren

Es können gewisse Zuordnungen getroffen werden, um den Eisenhaushalt über den Stoffwechsel zu beeinflussen. Im Rahmen dieser Arbeit ist jedoch der Eisenüberschuss, seine Auswirkungen und deren Verhinderung von Interesse.^[37, 43]

Da ROS von Eisenionen erzeugt werden und Eisen überwiegend über die Abschilferung der Darmepithelzellen ausgeschieden wird, sollte der Ansatz darin liegen die enzymatische Metabolisierung zu unterstützen.

Eine andere Möglichkeit besteht in der Beseitigung des Eisenüberschusses. In der Medizin geschieht das beispielsweise durch einen Aderlass, oder durch Chelatoren (siehe Abb. 2).

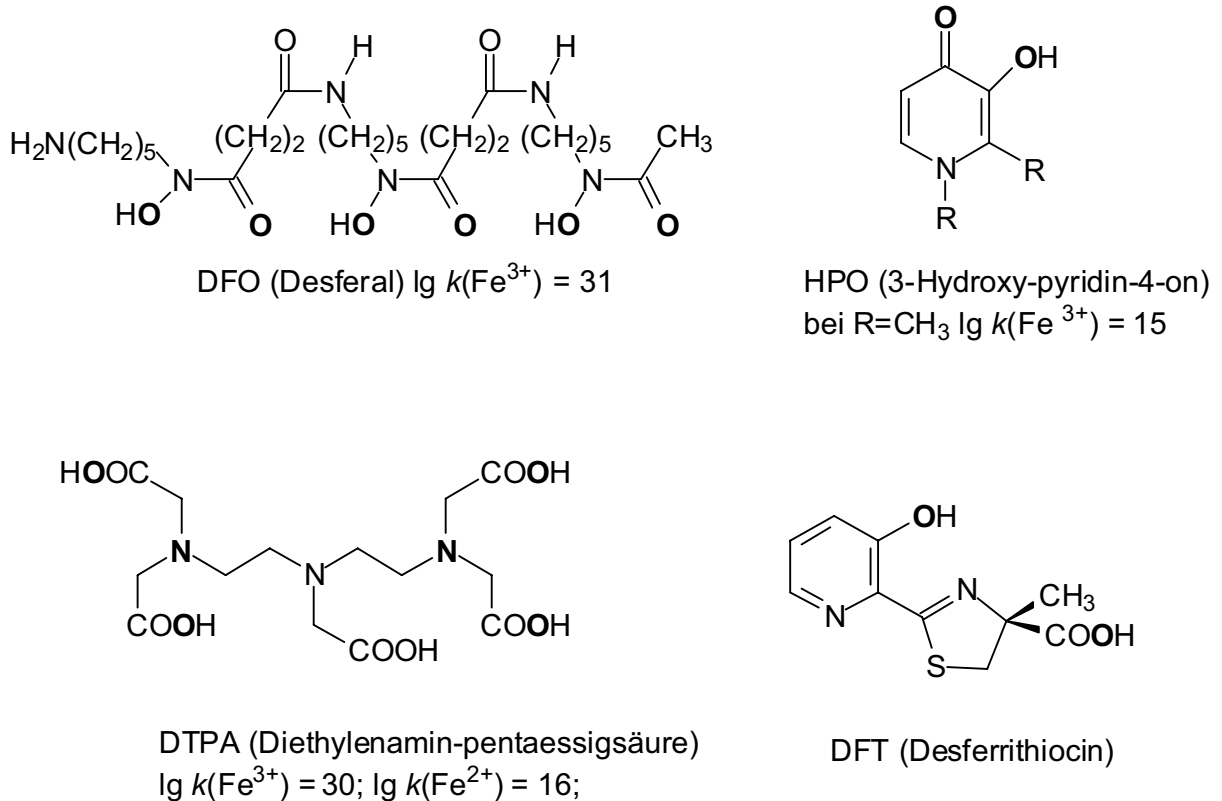


Abb. 2: Beispiele für Eisenchelatoren

Einer der wichtigsten biorelevanten Vertreter dieser Verbindungsklasse ist Desferal.^{®[44-46]} Der Nachteil dieses Siderophors besteht in seiner mangelhaften Wasserlöslichkeit, wodurch eine Indikation bei Eisenüberschusserkrankungen sehr langwierig ist. So liegt es nahe, gezielt neue Chelatoren zu synthetisieren, die dem physiologischen Anforderungsprofil genügen.^[47] Porphyrine bieten hier eine gute Vorlage, da sie Eisen komplexieren und anschließend katalytisch aktiv werden können. Zum besseren Verständnis ist es sinnvoll, die Funktion und Struktur des aktiven Zentrums in Häm-Proteinen kurz zu erläutern.

1.4 Porphyrine und Porphyrinanaloga

Neben einfachen hydratisierten Metallionen und polymetallischen Clustern sind Porphyrine als spezielle metallbindende Moleküle hervorzuheben. Diese sind mit

Proteinseitenketten ausgestattet, welche in bestimmten Konformationen um das aktive Zentrum koordiniert sind. Diese Einheiten besitzen spezifische Eigenschaften, um bestimmte Stoffwechselfunktionen zu erfüllen. Zum einen vermitteln sie Wasserlöslichkeit, damit das Protein in ausreichender, physiologischer Konzentration verfügbar ist. Des Weiteren haben die Proteinseitenketten dirigierenden Einfluss, sowohl für das komplexierende Metall, als auch für das Substrat, welches am aktiven Zentrum katalytisch umgesetzt wird. Verschiedene Substituenten an der Peripherie der Tetrapyrrolmakrozyklen verändern seine elektronischen Eigenschaften, so dass diese wichtige Klasse metallbindender Proteine in der Lage ist, manigfaltigen Aufgaben nachzukommen.^[3, 4]

1.4.1 Protoporphyrin

Die in der Natur etablierten Porphyrine bestehen ausschliesslich aus 16-gliedrigen Systemen. Das Grundgerüst besteht aus dem sogenannte Protoporphyrin IX. Der Ligand ist aus vier miteinander substituierten Pyrrol-Einheiten aufgebaut, die durch Methin-Gruppen verbunden sind. Der einfachste Vertreter ist das Porphin.

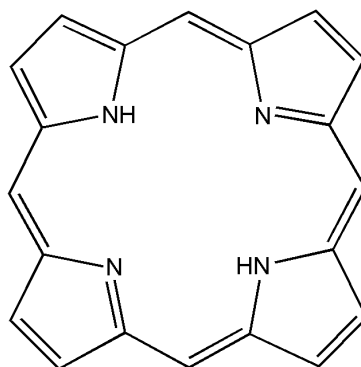


Abb. 3: Porphin als einfachster Vertreter der Porphyrine^[3]

1.4.2 Eisenkomplexe des Protoporphyrins

Das Häm, welches aus dem Protoporphyrin hervorgeht, unterscheidet sich vom Porphyrin durch die Anwesenheit von komplexiertem Eisen, welches im Häm koordinativ an vier Stickstoffatome in einer planaren Anordnung gebunden ist.

Die Ligandenfelder des Eisens werden vom Stickstoff so aufgespalten, dass es eine oktaedrische Koordinationssphäre bevorzugt. Nach den Regeln der Ligandenfeldtheorie hat Eisen im low-spin Zustand einen kleineren Radius als die

high-spin Konformation.^[11] Die für die oktaedrische Koordination günstigere Variante ist zwar der low-spin Zustand des Eisen(III)-Komplexes, jedoch kann auch ein Eisen(II)-Porphyrinsystem einen Liganden oberhalb und unterhalb der Ebene des Ringes aufnehmen.

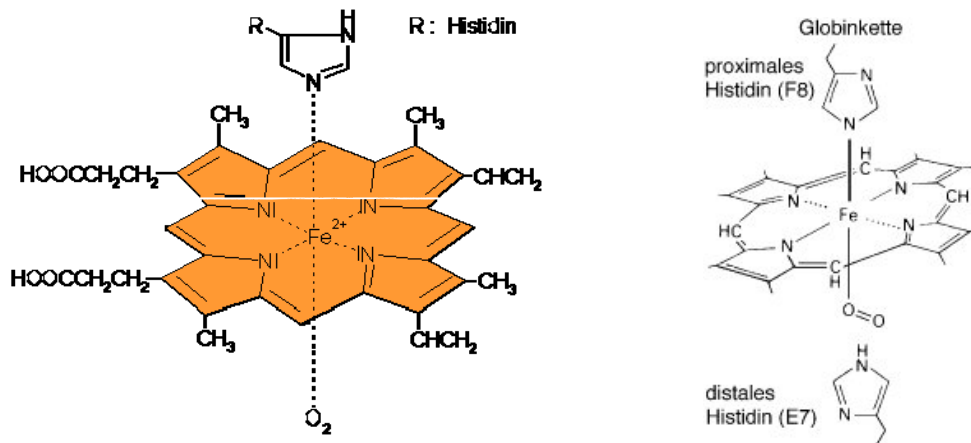


Abb. 4: Prosthetische Gruppe des Hämoglobin mit koordinativen Bindungspartnern

Wie in der Abbildung 4 zu sehen ist, sind die axialen Positionen des Häm mit Sauerstoff und Histidin koordiniert. Diese Positionen sind je nach Aufgabe und Zustand des Häm-Derivates, beziehungsweise der Oxidationsstufe des zentralen Eisenatoms, unterschiedlich besetzt.^[4]

1.5 Peroxoreduktasen

1.5.1 Katalase

Die enzymatische Zersetzung von H₂O₂ erfolgt weitgehend durch Katalase. Sie ist aufgrund struktureller Unterschiede zur Peroxidase nicht in der Lage, die organischen Peroxide, sowie Hydroperoxide zu zersetzen. Erkenntnisse über die Funktionsweise der Katalase haben dazu beigetragen einen Eisenkomplex zu finden, der in der Lage ist biomimetisch aktiv zu sein.^[48] Im Umkehrschluss können die daraus gewonnenen Erkenntnisse dazu beitragen, mechanistische Aufklärung und Einblicke in die biologische Bedeutung der nativen Katalase zu vertiefen. Im Folgenden soll die Bedeutung und Funktion der Katalase hervorgehoben werden.

1.5.2 Biologische Bedeutung der Katalase

Das in den Peroxisomen, zusammen mit anderen Oxidasen, gebildete Enzym kommt in allen Zellen des Körpers vor. Die Mindestkonzentration der Katalase beträgt 2-3 μM , wobei sie vorwiegend über die Konzentration an gebildeten H_2O_2 reguliert wird.^[49] Sie kommt in Eukaryoten, sowie in Prokaryoten gleichermaßen und im Gegensatz zum GPX/GSH System intrazellulär vor. Da Katalase der Erzeugung freier Radikale vorbeugt, dient dieses Enzym der wichtigen Aufgabe, die energetisch aufwendigen Reparaturmechanismen zu entlasten. So werden Mutationen und vorzeitiger Zelltod vermieden.

1.5.3 Klassifizierung

Der Begriff Katalase wurde zum erstenmal 1900 erwähnt.^[50] Eine Isolierung gelang allerdings erst 30 Jahre später, wobei man vier gleiche Einheiten identifizierte. Jede Untereinheit dieses tetrameren Enzyms enthält eine Häm-Gruppe. Die Katalase ist ein ubiquitäres Enzym. Sie wird vorwiegend durch H_2O_2 als Botenstoff über die Proteinbiosynthese exprimiert.^[8] Der aktive Katalysator durchläuft einen zwei Elektronen Übergang unter Bildung des Zwischenproduktes Compound I, welcher zur Zersetzung von Wasserstoffperoxid zu Sauerstoff und Wasser führt.^[51] Die Katalase kann in drei Gruppen eingeteilt werden:

- (i) Monofunktional: Häm beinhaltendes Enzym mit grossen und kleinen Untereinheiten
- (ii) Bifunktional: Häm beinhaltendes Enzym, sowohl Katalase als auch Peroxidaseaktiv
- (iii) Nichthäm beziehungsweise Mangan beinhaltende Katalase^[52-54]

Die weitere Klassifizierung der Katalaseenzyme erfolgt über die Grösseneinteilung der Untereinheiten. So kann man über Enzyme mit sehr kleinen Untereinheiten (< 60 kDa) eine wichtige Randbedingung formulieren. Sie erleiden Inaktivierung schon bei 300-500 μM Konzentration an Wasserstoffperoxid, so dass die niedrige Substratkonzentration für die maximale Umsetzungsgeschwindigkeit (V_{max}) nur extrapoliert werden kann. Andererseits werden Enzyme mit grossen Untereinheiten erst bei relativ hohen H_2O_2 -Konzentrationen (> 3 M) inaktiviert und übertreffen die Maximalgeschwindigkeit (bezogen auf Michaelis-Menten Kinetik) konsequent.^[53]

Geschwindigkeit

Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Enzyme liegen zwischen $54 \cdot 10^3 \text{ U} \cdot \text{s}^{-1}$ (Aerugenosa) bis $833 \cdot 10^3 \text{ U} \cdot \text{s}^{-1}$ (PMC) bei einer H_2O_2 Konzentration von 38-599 mmol. Wobei jeweils $V_{\text{max}}/2$ bestimmt wurde. Da die Katalase ein tetrameres Enzym ist, beträgt die effektive Geschwindigkeit ein vierfaches, so dass man Werte von $0.22 \cdot 10^6$ - $3.3 \cdot 10^6 \text{ U/s}$ erhält. Diese unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten sind nicht über sequentielle Unterschiede zu erklären, man nimmt an, dass die Reaktionsgeschwindigkeit massgeblich durch die Diffusion von H_2O_2 zum Enzym begrenzt ist.^[53]

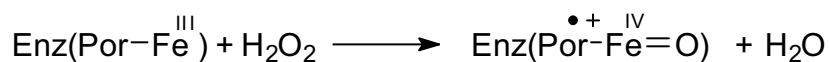
Stabilität

Katalase ist sehr stabil gegenüber Denaturierung und Protolyse. Erst bei Temperaturen über 80°C kommt es zu einem signifikanten Aktivitätsverlust, welcher stets von Veränderungen der Sekundärstruktur begleitet wird (unter anderem kommt es zur Dimerenbildung). Des Weiteren ist sie in Ethanol und Chloroform bei physiologischem pH-Wert stabil, was eine Untersuchung vereinfacht. Die Proteinstrukturen sind nur sehr schwer zu entfalten, was wiederum auf überlappenden Untereinheiten zurückzuführen ist, die sich gegenseitig einwickeln und schützen.^[53]

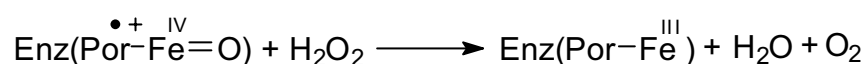
Mechanismus

Die Aufgabe der Katalase ist es, eine physiologisch unverträgliche Konzentration an Wasserstoffperoxid zu vermeiden. Die wesentlichen Reaktionsschritte bestehen in einem Redoxprozess:

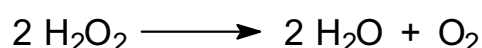
I. Bildung des Eisen(IV)-Porphyrinradikalkations



II. Rückbildung des Ferriporphyrins



Die Elektronen Übertragung, welche zur Bildung des Intermediats Compound I führt, hat die Zersetzung von H_2O_2 zur Folge.^[55]



Der aus dem Peroxid freigesetzte Sauerstoff kann über Messmethoden wie zum Beispiel der Polarographie nachgewiesen werden. Dabei geht man vom Idealfall einer 2:1 Stöchiometrie aus. Allerdings muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass Katalase nur bei niedrigen Substratkonzentrationen der Michaelis-Menten Kinetik folgt.^[53] Nach den vorgeschlagenen Mechanismen zur enzymatischen Zersetzung von Wasserstoffperoxid laufen diese über das Eisen(IV)-Porphyrinradikalkation ab (siehe oben). Der vereinfacht dargestellte Mechanismus ist für alle bekannten Katalasen, beziehungsweise Peroxidasen ähnlich. Lediglich das Tyrosin an der axiale Koordinationsstelle ist bei der Peroxidase gegen Histidin ausgetauscht (Abb. 5).^[53] Der Mechanismus kann so beschrieben werden, dass Compound I zunächst ein organisches Substrat oxidiert. Anschließend kann das Porphyrinradikalkation eine zweite Reduktion durchlaufen, wodurch das sogenannte Compound II generiert wird. Dies beinhaltet ein Oxyferrylzentrum das von einem dianionischen Porphyrinliganden koordiniert ist. Für gewöhnlich ist diese Verbindung inaktiv, allerdings kann diese Eisen(IV)-Spezies auch wieder zum Eisen(III)-Komplex reduziert werden. Begleitet wird dieser Vorgang von einer Eielektronen-Substrat-Oxidation. Die Gesamtladung von Compound I ist einfach positiv, während Compound II neutral ist. Die folgende Abbildung soll einen kurzen Überblick der Reaktanden und Intermediate vermitteln:

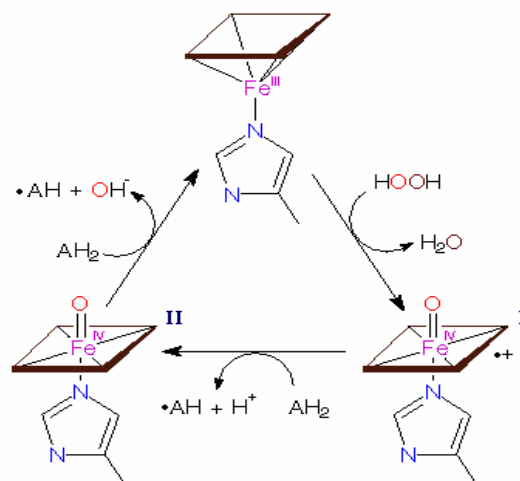


Abb. 5: Bildung von Compound I und anschließende Rückbildung der Eisen(III)-Spezies bei Peroxidasen

Compound II wird zu einem geringen Anteil beim nativen System immer gebildet. Es ist somit ein Schritt auf dem natürlichen Zersetzungsprozess der Katalase, da die

Inaktivierung (vor allem bei niedriger Substratkonzentration) über diese ungeladene Eisen(IV)-spezies abläuft.^[51]

1.6 Katalasemimetika

Die in der Literatur als Katalasemimetika bezeichneten Verbindungen sind meist unter nichtphysiologischen Bedingungen auf ihre Aktivität hin untersucht worden. Es besteht also die Notwendigkeit eine Definition für Mimetika zu treffen, um diese eindeutig von den enzymähnliche Verbindungen zu trennen. Da die Messungen in einem Rahmen stattfinden, der den natürlichen Bedingungen möglichst nahe kommen soll, haben sich folgende Randbedingungen als sinnvoll herausgestellt.^[35, 56]

- (i) Zersetzung von H_2O_2 zu O_2 und H_2O bei physiologischen Katalysatorkonzentrationen
- (ii) Hohe Aktivität in wässrigem System bei pH 7.4
- (iii) Gleiche Stöchiometrie wie bei nativer Katalase
- (iv) Ähnlicher Reaktionsmechanismus (optional)

Die physiologische Konzentration von H_2O_2 liegt nach aktueller Erkenntnis bei 0.1-10 nM. Wohingegen das ubiquitär vorkommende Katalaseenzym im Mittel bei einer 2-3 μM Konzentration vorliegt.^[49,51] Zur Regulation des pH-Wertes wurde ein jeweils frisch angesetzter Phosphatpuffer eingesetzt. Die Validierung des Reaktionsmechanismus ist schwierig, da sich einige Details, wie zum Beispiel ein vollständiger Abbau von H_2O_2 bei nichtstöchiometrischer Sauerstoffentwicklung bisher nur spekulativ klären lassen. Ein alternativer Reaktionsweg bei niedrigen Substratkonzentrationen wurde bereits untersucht.^[51] Des Weiteren dürfen die eingesetzten Verbindungen nicht toxisch wirken. Die Verweildauer im Plasma sollte möglichst hoch sein und der Komplex muss über eine gewisse Stabilität verfügen, um hinreichende Lebensdauer zu gewährleisten. Die im Rahmen dieser Arbeit gemessenen Sauerstoffausbeuten der Katalasemimetika liegen alle bei 80 ± 10 Prozent (bezogen auf eine 250 μM H_2O_2 und 5-20 μM Katalysatorkonzentration). Die Lebensdauer und die Umsetzungsgeschwindigkeit nativer Katalase liegt wesentlich höher. Für beide gilt jedoch eine starke Abhängigkeit vom umgebenden Milieu und der Substratkonzentration.^[30, 57]

Zum Punkt vier kann gesagt werden, dass eine Übereinstimmung der Reaktionsmechanismen nur bedingt zu erwarten ist. Es wurde ein elektronenreiches

System gewählt, damit sich unter anderem ein Radikalkation etablieren kann, welches aus der Eisen(IV)-oxo Spezies hervorgeht. Der 14-gliedrige Makrozyklus von *Hiller/Dimroth* hatte sich als Stammsystem angeboten, da er diese Erwartungen erfüllt. Darüber hinaus liegt der Makrozyklus planar und durchkonjugiert und erfüllt auch mit seiner Elektronenverteilung alle Anforderungen eines Hückel-Aromaten.^[58] Untersuchungen an derivatisierten Systemen zeigen, dass diese Heterozyklen nach der Eisenkomplexierung zu echten Katalasemimetika führen.^[48, 59]

1.6.1 Vergleich mit nativen Systemen

Isoliert man die prosthetische Gruppe nativer Katalase, so kann man zwar hohe Reaktionsgeschwindigkeiten erreichen, allerdings haben diese den Nachteil schnell zu inaktivieren. Darüber hinaus werden Spitzenwerte nur bei hohen pH-Werten erreicht.^[53] Katalasemimetika mit Ruthenium oder Mangan haben zwar hohe Umsatzgeschwindigkeiten, allerdings ist die Lebensdauer sehr niedrig.^[60-62] Weitere in der Literatur beschriebene Systeme sind nicht im physiologischen Milieu aktiv und erfüllen daher nicht die Definition eines Mimetikums.^[35, 48, 56]

2 Problemstellung

Diese Arbeit beschreibt die Weiterentwicklung von Komplexen mit katalaseähnlichen Eigenschaften. Darüber hinaus sollen dem jeweiligen untersuchten Eigenschaftsprofil neue Informationen über mechanistische, magnetische und strukturelle Merkmale entnommen werden.

In der Vergangenheit haben Untersuchungen an 16-gliedrigen Porphyrinanaloga gezeigt, dass eine Zersetzung von H_2O_2 durch deren Eisenkomplexe durchführbar ist, jedoch weisen diese Systeme eine geringe Lebensdauer auf.^[35,53,56] Des Weiteren haben Untersuchungen von *Busch et al.* an 16-gliedrigen, nichtkonjugierten Systemen*, deutlich gemacht, dass die Darstellung der Eisen(III)-Komplexe ein Grundsatzproblem darstellt.^[63] Darüber hinaus sind diese Verbindungen auch weniger zur katalytischen Zersetzung von Wasserstoffperoxid als zur Umsetzung des Superoxidradikalanions zu Wasserstoffperoxid (SOD-Mimetika) geeignet.^[35]

Die Suche nach geeigneten Porphyrinanaloga führte schliesslich zu den Tetraaza[14]annulenen. Die Basis bildet der 14-gliedrige Makrozyklus, welcher 1968 von *Hiller/Dimroth* erstmals dargestellt wurde.^[59] An der Universität Essen untersuchte man dieses System auf seine Komplexierbarkeit und anschliessender enzymähnlicher Aktivität. Die Idee war, dass durch die hohe Elektronendichte im zentralen Ringsystem eine Eisenkomplexierung, sowie der anschließende katalaseähnliche Mechanismus zum Abbau von Wasserstoffperoxid ermöglicht werden könnte. Die Untersuchung diverser Komplexe dieses Typs haben diese Annahmen bestätigt.

Die Abbildung 6 zeigt zunächst den Ausgangsliganden von Hiller. Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Katalasemimetika sind von dieser Verbindung abgeleitet.

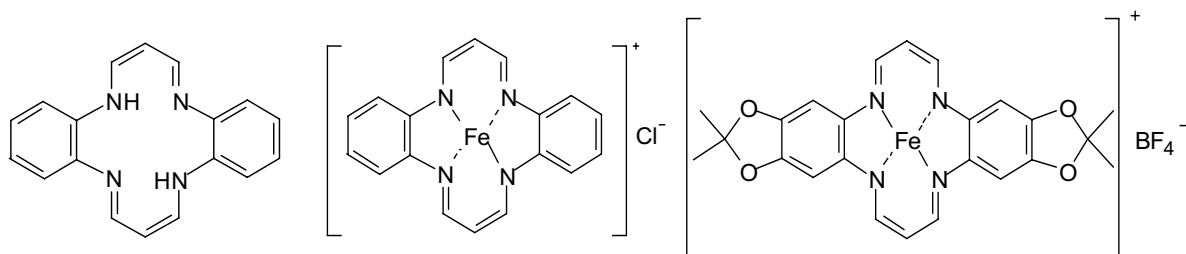


Abb. 6: Vierzehngliedrige Tetraazaannulene. Von links nach rechts, Hiller/Dimroth-Ligand; analoger Eisen(III)komplex; Komplex mit Acetonidgruppen von *Paschke*.^[48]

*Nicht alle diese Verbindungen sind Tetraazaannulene, einige enthalten auch Sauerstoff, was sie allerdings zum besseren Eisenkomplexbildner macht.^[35]

Das Eigenschaftsprofil des ersten unsubstituierten Mimetikums (Abb. 6, Mitte) sollte über sauerstoffhaltige Substituenten verbessert werden (Abb. 6, rechts).

Die Erhöhung der Elektronendichte im zentralen Ring optimiert die Chelatoreigenschaften durch Verstärkung der $d\pi^*$ -Rückbindung. Darüber hinaus sollte das rigide System durch diesen Effekt zusätzlich stabilisiert werden und im Zuge der Katalyse eine positive Ladung über das elektronenreiche π -System etablieren. Weitere wichtige Gesichtspunkte waren die Verbesserung der Löslichkeit im physiologischen Milieu, Anreicherung des Komplexes im Zellinneren und die Chelatoreigenschaften. Eine dahingehende Untersuchung zeigte, dass diese Überlegungen richtig waren.^[64]

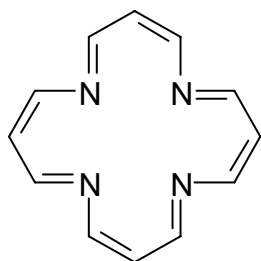
Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die präparative Darstellung der Eisen(III)-Komplexe aus 14-gliedrigen Tetraazaannulenen, von denen es bis heute nur eine literaturbekannte Verbindung mit veröffentlichter Röntgenstruktur gibt.^[65]

Doch nicht nur die Eigenschaften des Ringsystems stehen zur Diskussion. So sollte durch das Einfügen von Estergruppen die Zellmembranpermeabilität und die Akkumulation innerhalb der Zelle verbessert werden. Andere Arbeitsgruppen beschäftigten sich im Zuge einer Kooperation mit zusätzlichen Klammerelementen und unsymmetrisch substituierten Makrozyklen dieses Typs.^[66] Die über magnetische Messungen gewonnenen Erkenntnisse sollten zu Problemlösungen beitragen, indem sie Aufschluss über den Spinzustand der Eisenionen im Makrozyklus vermitteln.

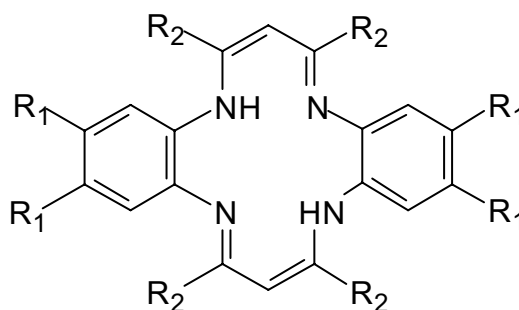
3 Synthese und Diskussion der Makrozyklen

Auf der Suche nach geeigneten Liganden zur Darstellung enzymähnlicher Eisenchelatoren stösst man zwangsläufig auf Porphyrinsysteme. Es lag daher nahe analoge Makrozyklen als Ausgangsverbindung zu wählen. Dieses System sollte hinsichtlich der Stabilität, Selektivität und Wasserlöslichkeit leicht modifizierbar sein.

Der von *Sigeo* dargestellte 16-gliedrige Makrozyklus wird mit Hydrazin und Formaldehyd im Zuge einer Templatreaktion dargestellt.^[67] Er verfügt über ein durchkonjugiertes Elektronensystem, allerdings ist er nicht aromatisch und einer gezielten Derivatisierung nur bedingt zugänglich.



1,5,9,13 tetraaza-Cyclohexadeca-
1,3,5,7,9,11,13,15-octaene



Tetraaza[14]annulene

Abb. 7: Gegenüberstellung 14- und 16-gliedriger Tetraazaannulene

Die von *Hiller/Dimroth* beziehungsweise *L'Eplattenier* beschriebenen 14-gliedrigen Tetraazaannulene sind hingegen mit $R_2 = H$ annähernd planar.^[58,59,68-70] Darüber hinaus sind diese Makrozyklen aromatisch und potenziell in der Lage, eine positive Ladung über das π -Elektronensystem zu stabilisieren. Die Verbindungen sind sowohl durch eine Templat- als auch mittels Nichttemplatsynthese zugänglich und lassen sich an unterschiedlichen Positionen substituieren. Weitere Annelierungen zu 14-gliedrigen Makrozyklen mit Stickstoff als Heteroatom leiten sich im wesentlichen von diesen Ringsystemen ab.^[59, 68]

Die Synthese der chelatisierenden Liganden wird in der Literatur auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt. Zum einen wird nach *L'Eplattenier* eine Synthese mit Kupfer oder Nickel als Templatbildner durchgeführt.

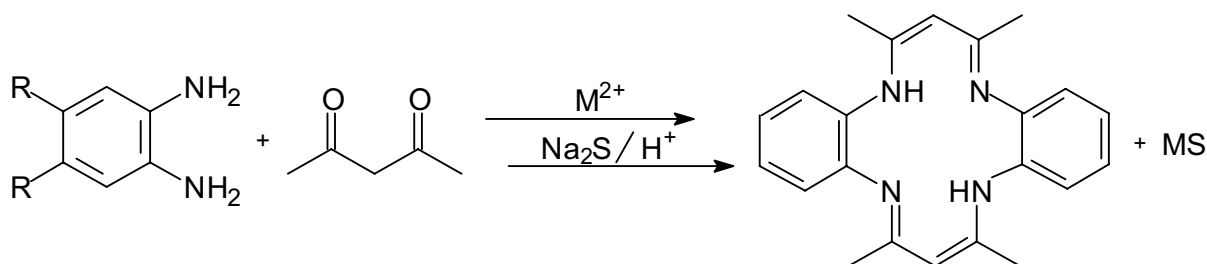


Abb. 8: Templatsynthese der Teraaza[14]annulene und Demetallisierung

Dabei wird ein Diketon mit Diamin umgesetzt. Anschließend wird mit Natriumsulfid oder Salzsäure demetallisiert, wodurch man den Liganden in Ausbeuten über 30 Prozent erhält.

Die andere Methode besteht in der Zyklisierung von *ortho*-Phenylendiamin mit Propinal. Die Umsetzung erfolgt stöchiometrisch. Das in Dimethylformamid vorgelegte Diamin sollte eine 100 mM Konzentration nicht überschreiten. Die Reaktionsdauer beträgt drei bis vier Tage bei 70 °C. Nach chromatographischer Reinigung erhält man das Produkt mit 30proz. Ausbeute.

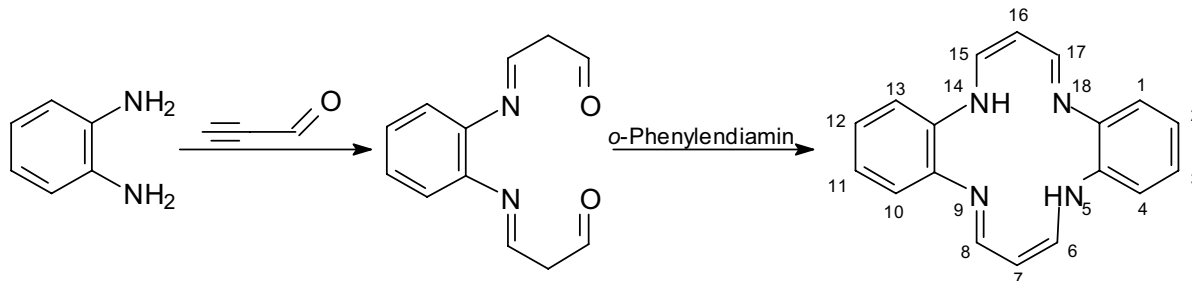
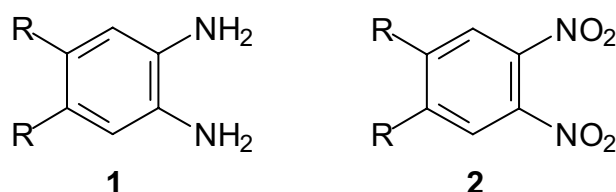


Abb. 9: Synthese der Teraaza[14]annulene mit Propinal

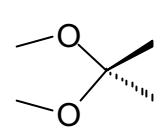
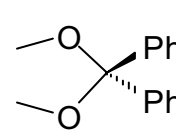
Darüber hinaus werden zahlreiche Synthesen beschrieben, die mit derivatisiertem *ortho*-Phenylendiamin arbeiten. Daraus hervorgehenden Makrozyklen sind an den Positionen 2, 3, 11, 12 Substituiert.^[68] Die Ausbeute liegt auch hier annähernd bei 30 Prozent, wenn auch einige Derivate mit 60 Prozent Ausbeute erwähnt werden.^[71]

3.1 Darstellung der Ligandenbausteine als Ausgangsverbindung für die Makrozyklen

Die folgende Tabelle soll einen Überblick der eingesetzten Edukte zur Darstellung der Makrozyklen verschaffen.



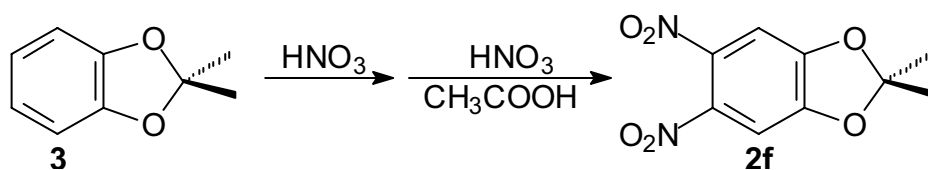
Tab. 1: Systematische Bezeichnung der Ligandenbausteine.

R		R	
1a	H	1g	—OCH ₃
1b	—OH	1h	—OCOOC ₂ H ₅
1c	—OC ₂ H ₄ OCH ₃	1i	—OCOCH ₃
1d	—OCH ₂ COOC(CH ₃) ₃	1j	—OCOCH ₃
1e	Cl	1k	Br
1f		1l	

Verbindung **1a** und **1e** sind kommerziell erhältlich. Verbindung **1l** und **1f** siehe Lit. ^[56]

3.1.1 Darstellung von 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-1,3-benzdioxol

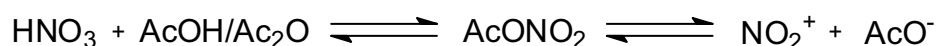
Ausgehend von der aromatischen Verbindung **1a** wird eine zweistufige Nitrierung durchgeführt. Dabei wird zunächst die Mononitroverbindung dargestellt und isoliert.



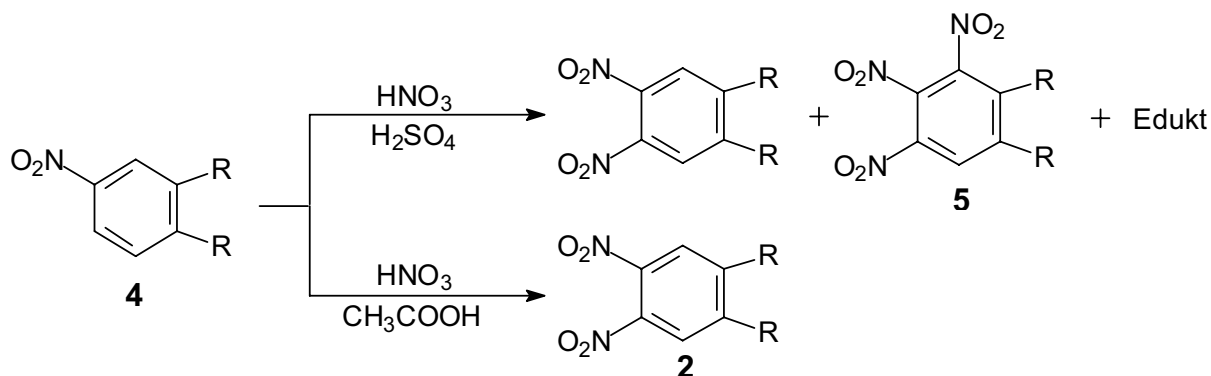
In der Literatur werden diese Nitroverbindungen mit der klassischen Nitriersäure hergestellt. Die zweite Nitrierung wird mit einer alternativen Nitriersäure, bestehend

aus einem Gemisch von konzentrierter Essigsäure und Salpetersäure durchgeführt und man erhält Verbindung **2f**.

Obwohl auch Konstitutionsisomere zu erwarten sind, entsteht bei der Zweifachnitrierung ausschliesslich Verbindung **2f**. Die Anzahl der Nitrogruppen ist dagegen aufwendiger zu steuern. Im allgemeinen fällt bei der „üblichen“ Synthese mit Nitriersäure ein Gemisch von einfach, zweifach und dreifachnitrierter Verbindung an, welches dann chromatographisch getrennt werden muss. So wurde anstelle der klassischen Nitriersäure eine Lösung aus Salpetersäure und Essigsäure verwendet die zu einer nahezu quantitativen Umsetzung zur gewünschten Verbindung führte.^[72]



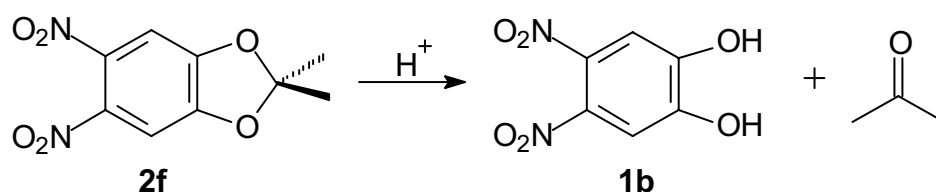
Für jedes der hier beschriebenen Dinitroedukte gibt es ein anderes Mischungsverhältnis an Nitriersäure.



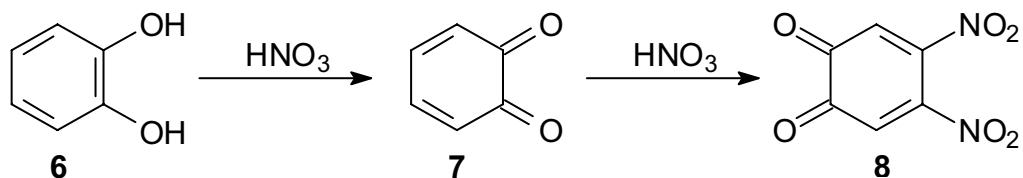
Abweichungen um nur wenige Prozent führen stets zu starker Derivatisierung.

3.1.2 Darstellung des 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (**1b**)

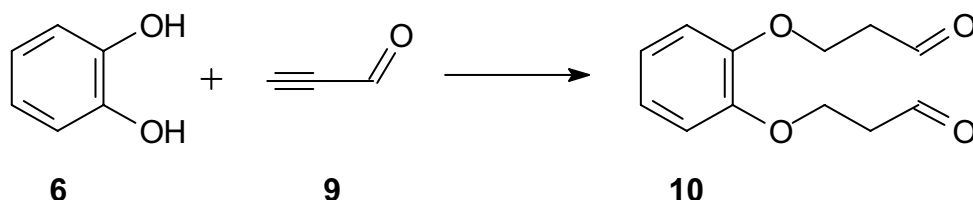
Die Darstellung des Dinitrobenzokatechin (**1b**) erfolgt aus 2,2-Dimethyl-5,6-dinitrobenzdioxol. Sie wird nach der bekannten sauerkatalysierten Acetalspaltung durchgeführt.



Würde man die Nitrierung direkt an dem ungeschützten Brenzkatechin **6** durchführen, käme es zur Bildung von den chinoiden, nichtaromatischen Systemen **7** und **8**.



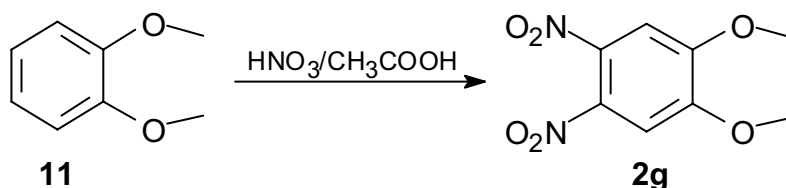
Bei der Umsetzung mit dem zur Zyklisierung eingesetzten Propinal wäre ebenfalls mit Nebenreaktionen zu rechnen, so ist beispielsweise von *Cameron et al.* eine Reaktion beschrieben die zu dem Dialdehyd **10** führt.^[73]



Es empfiehlt sich, nur geschützte Verbindungen zu Zyklisieren, da Propinal durch seinen bifunktionellen Charakter sehr reaktionsfreudig ist.

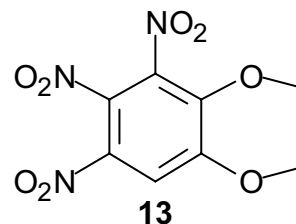
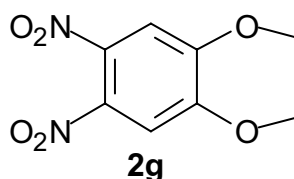
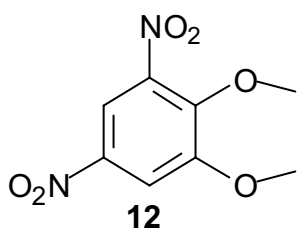
3.1.3 Darstellung von 4,5-Dinitro-1,2-dimethoxybenzol (**2g**)

Zunächst wurde in zwei Schritten wie in Kapitel 3.1.2 beschrieben, Veratrol (**11**) nitriert, wobei bemerkenswert ist, dass hier die Umsetzung nahezu quantitativ verläuft. Ein weiterer Versuch zeigte, dass die Nitrierung zur Zielverbindung **2g** in nur einem Reaktionsschritt durchgeführt werden kann. Diese Eintopfreaktion verläuft ebenfalls ohne nennenswerten Ausbeuteverlust.

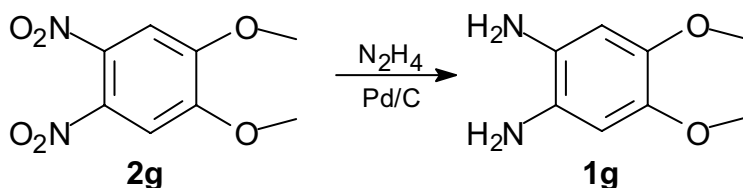


Man erwartet zu einem gewissen Anteil das Konstitutionsisomer **12** von **2g** oder eine Dreifachnitrierung (**13**). Letzteres entsteht quantitativ wenn man das Konzentrationsverhältniss zugunsten von Salpetersäure erhöht, oder auf die

Essigsäure verzichtet. Mit Nitriersäure entsteht bestenfalls ein Produktgemisch aus zweifach und dreifach nitriertem Veratrol (**2g** und **13**). So kann im wesentlichen der Einfluss der Essigsäure für den günstigen Reaktionsverlauf verantwortlich gemacht werden. Hierbei gibt es ein enges Konzentrationsfenster. Weicht man im Verhältnis Salpetersäure/Essigsäure nur wenig ab, so erhält man entweder die Mononitro oder die Trinitroverbindung (**13**), wobei letztere sogar quantitativ bei zu hoher Salpetersäurekonzentration entsteht.



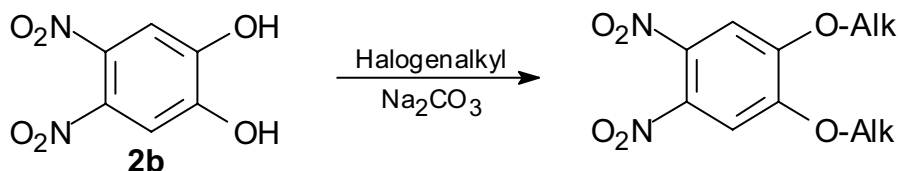
Die anschließende Reduktion zum Diamin (**1g**) erfolgt durch katalytische Hydrierung, sowohl mit Wasserstoff, als auch mit Hydrazin. In beiden Fällen liegt die Ausbeute über 80 Prozent.



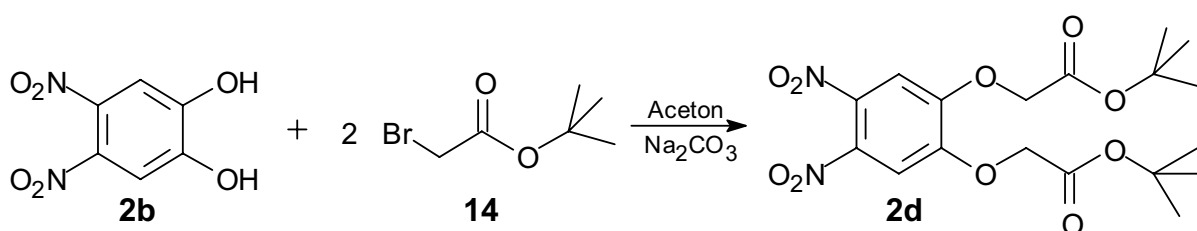
Das erhaltene Diamin ist sehr instabil. Zwar sind grundsätzlich alle Amine dieses Typs oxidationsempfindlich, doch kann eine Korrelation zu der Seitenkettenlänge hergestellt werden. Je kürzer die Seitenkette, desto empfindlicher ist das Diamin gegenüber Sauerstoff.

3.1.4 Darstellung der Ligandenbausteine **1d**, **1h** und **1i**

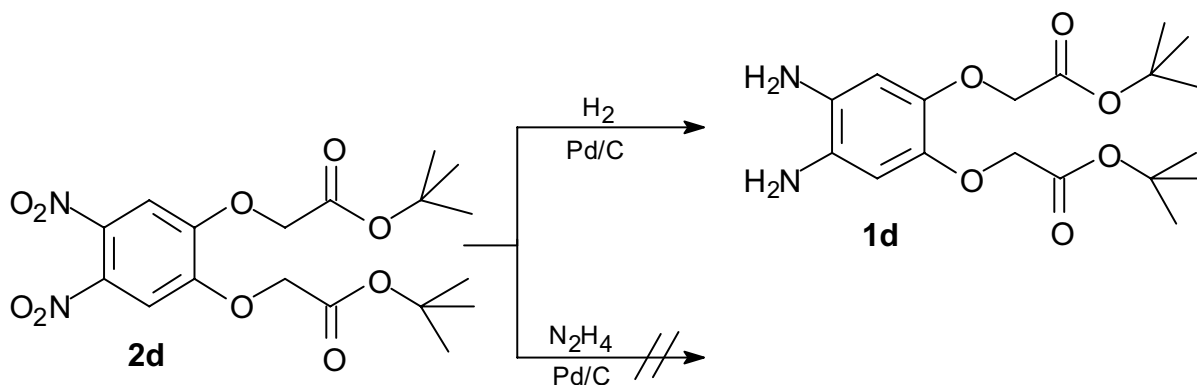
Die Ligandenbausteine **d**, **h** und **i** sind über eine Williamsonsche Ethersynthese zugänglich. Dabei wird als Ausgangsverbindungen das Dinitrobrenzkatechin (**2b**) und die entsprechende Bromalkylverbindung eingesetzt. Die Umsetzung erfolgt nach Reaktionsbedingungen, die der analogen Literaturdarstellung ähneln.^[74] Die Ausbeuten liegen bei 55-80 Prozent.



Durch die Wahl von alkylierten Bromverbindungen anstelle von Chloralkylen konnten die Ausbeuten gesteigert werden. Die anschließende Reduktion zum Diamin erwies sich bei nahezu allen Synthesen als problemlos. Sie wurde in der Regel mit Hydrazin durchgeführt und lieferte Ausbeuten über 80 Prozent. Eine Ausnahme besteht in der Darstellung von Verbindung **2d**.



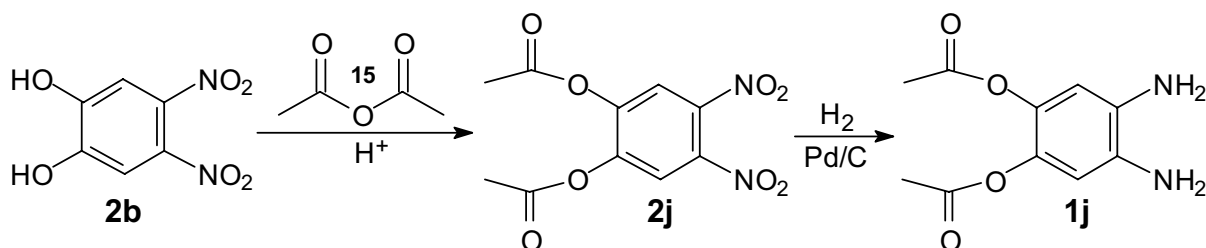
Durch den hohen pH-Wert der Hydrazinlösung führt diese Normaldruck-Reduktion nicht zum gewünschten Ligandenbaustein **1d**. Um eine Esterspaltung zu verhindern, wurde auf die Palladiumkatalysierte Wasserstoffdruck-Reduktion zurückgegriffen.



Man erhält die quantitativ zum Amin umgesetzte Zielverbindung **1d**.

3.1.5 Darstellung von 4, 5 Diamino-1,2-phenylen-diacetat (**1j**)

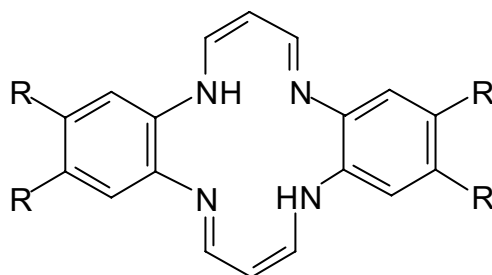
Die folgende Esterdarstellung ist einer literaturbekannten Synthese von *Erp et al.* entnommen und geht ebenfalls vom Dinitrophenylkatechin (**2b**) aus.^[74]



Anstelle von Alkylhalogeniden wurde hier Essigsäureanhydrid (**15**) eingesetzt. Die sauerkatalysierte Reaktion ist bei Zimmertemperatur innerhalb von 20 Minuten abgeschlossen. Die Ausbeute an 4,5-Dinitro-1,2-phenylendiacetat (**2j**) lag bei 80 Prozent, fällt jedoch drastisch, wenn die Lösung nicht innerhalb von 30 Minuten mit Wasser aufgearbeitet und filtriert wird. Die anschließende Reduktion zur Verbindung **1j** erfolgt mit 80proz. Ausbeute.

3.2 Darstellung der 14-gliedrigen Stickstoffmakrozyklen

Im Folgenden werden die Zyklisierungen der Diamine vorgestellt. Die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen sollen die Übersicht erleichtern, wobei zunächst die aus der Nichttemplatsynthese hervorgehenden Liganden beschrieben werden.



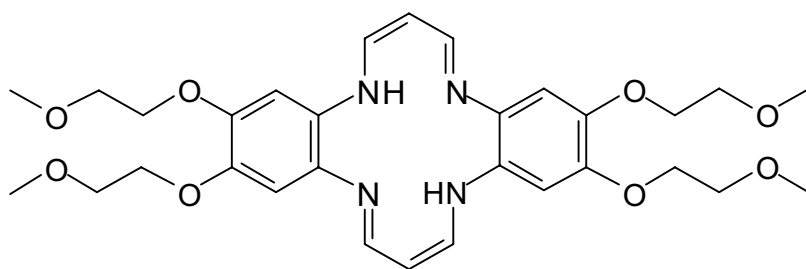
Tab. 2: Bezeichnung der Tetraaza[14]annulene

R	R
TAA-a H	TAA-g —OCH ₃
TAA-b —OH	TAA-h —OCOOC ₂ H ₅
TAA-c —OC ₂ H ₄ OCH ₃	TAA-i —OCOCH ₃
TAA-d —OCH ₂ COOC(CH ₃) ₃	TAA-j —OCOCH ₃
TAA-e Cl	TAA-k Br
TAA-f	TAA-l

TAA-f und TAA-l wurden von Paschke synthetisiert^[56]

3.2.1 2,3,11,12-Tetrakis-(2-methoxy-ethoxy)-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-c)

Der Ligand TAA-c wurde von *Paschke* dargestellt und charakterisiert.^[56] Die vorliegende Arbeit knüpft an diese Entwicklung an und führt sie systematisch fort. Die Zyklisierung des Diamins erfolgte stöchiometrisch mit Propinal bei 25proz. Ausbeute.

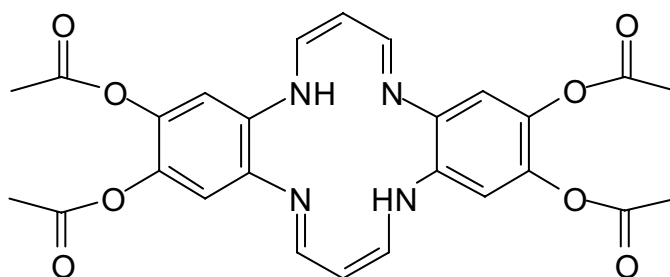


TAA-c

Die Wasserlöslichkeit sollte beim Makrozyklus durch die polaren Sauerstoffatome in den Seitenketten heraufgesetzt werden. Sie unterschied sich jedoch nicht wesentlich von der Verbindung TAA-f. So musste auch hier der Ligand TAA-c, beziehungsweise sein Komplex in DMSO vorgelöst werden, bevor er im physiologischen Milieu untersucht wurde.

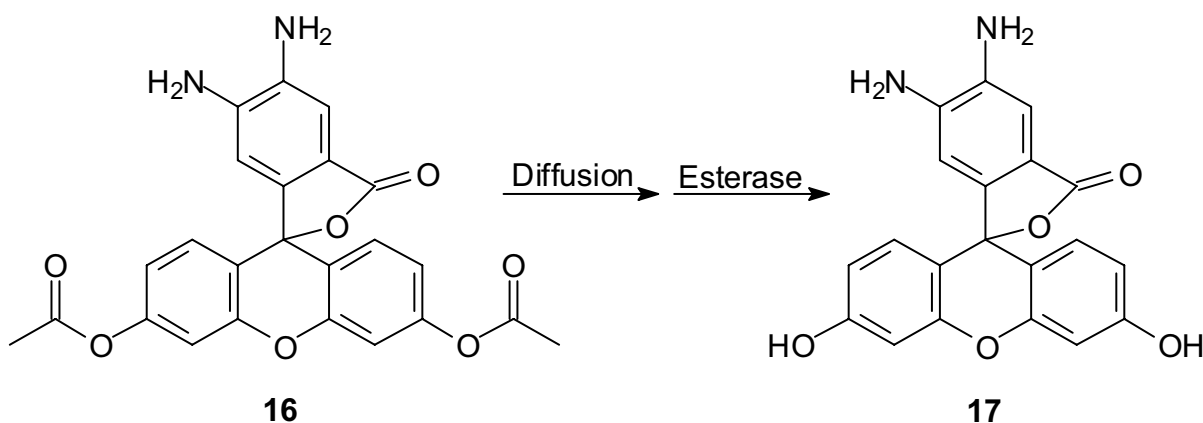
3.2.2 2,3,11,12-Acetoxy-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-j)

Um nun das Eigenschaftsprofil weiter zu verändern, wurden andere Substituenten untersucht (siehe Tab. 2). Die Acetoxygruppen sollten den unpolaren Anteil der Seitenketten senken und die Membranpermeabilität verbessern. Darüber hinaus sind die Seitenketten kürzer und weniger flexibel, was eine Komplexierung des Eisens durch den Sauerstoff erschweren sollte.



TAA-j

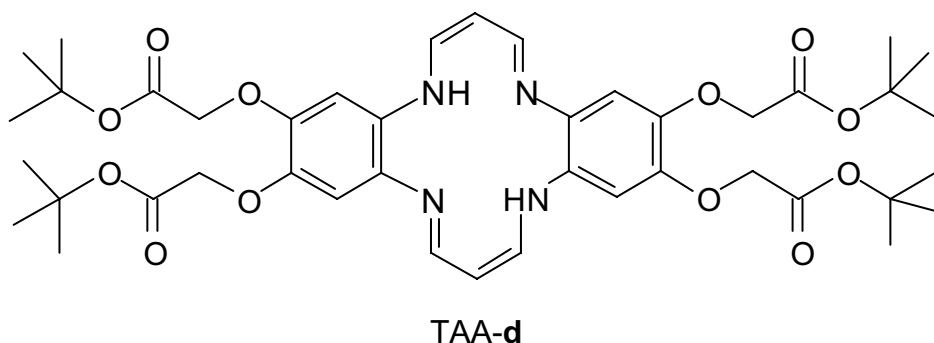
Zusätzlich war es beabsichtigt, die Akkumulation in der Zelle nach einen literaturbekannten Mechanismus zu erhöhen. So sollte nach dem von *Navarro et al.* die Seitengruppe der Verbindung 4-Aminofluoresceindiacetat (DAF 2 DA (**16**)) über eine Esterase gespalten werden.^[75]



Die Zyklisierung des Diamins **1j**, wurde sowohl als Templatsynthese mit Pentandion und Eisensalzen als auch in einer Direktsynthese mit Propinal durchgeführt. Eine DC-Analyse ergab, dass es schon vor der Zyklisierung zu einer Esterspaltung kam. Darüber hinaus kann das Diamin mit dem Propinal in einer intramolekularen Ringschlussreaktion zum 1,5 Diazepin reagieren.^[68,76,77] Die Templatsynthese zeigte insofern Erfolg, als dass im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts, charakteristische Signale zugeordnet werden konnten. Eine Übertragung auf grössere Ansätze war jedoch nicht möglich.

3.2.3 2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxyessigsäure-*tert*-butylester)-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen

Um die Möglichkeit der enzymatischen Esterspaltung weiter zu untersuchen, wurde die Verbindung **2d** dargestellt.^[78]

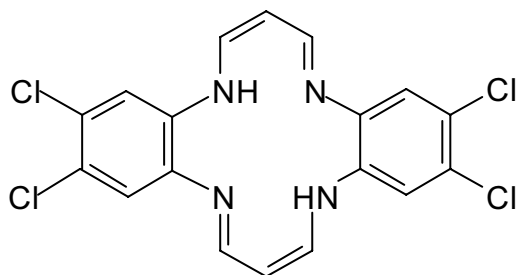


Die Zyklisierung des Diamins **1d** mit Propinal wurde in Chloroform durchgeführt. Um die Entstehung inhibierender Ammoniumsalze zu vermeiden, hatte es sich bewährt deacidifiziertes Chloroform zu verwenden. Die Zielverbindung TAA-d wird chromatographisch gereinigt. Die Ausbeute liegt bei maximal 30 Prozent. Allerdings ist sie stark abhängig vom Zustand des Propinals. Dieses ist zwar relativ lagerstabil, geringe Verunreinigungen reichen allerdings aus, um die Ausbeute drastisch zu senken. Dieser Effekt kommt insbesondere bei Verbindungen mit relativ langen Seitenketten zum tragen, so dass diese Substituenten nur mit frisch destilliertem Propinal hergestellt werden können.

3.2.4 Darstellung der halogensubstituierten Tetraaza[14]annulene TAA-e und TAA-k

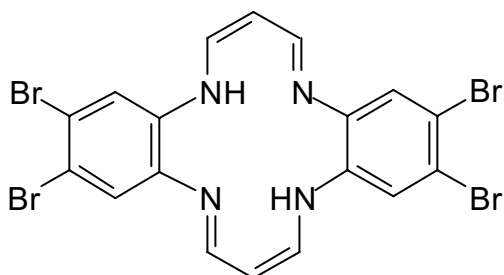
Die Seitenketten vor dem Ringschluss anzufügen hat sich grundsätzlich bewährt, dennoch wurde die Idee, einen Liganden darzustellen, der nach seiner Zyklisierung noch derivatisiert werden kann, nicht aufgegeben. Der Vorteil wäre, dass man den präparativen und zeitlichen Aufwand zur Darstellung einer speziellen Zielverbindung minimiert. Die Schutzgruppe der Verbindung TAA-f konnte bislang nicht entfernt werden, ohne dabei den Makrozyklus zu zerstören. Daher wurde nach Alternativen gesucht, um dieses Problem zu umgehen.

Eine bestand darin, den Makrozyklus partiell zu halogenieren, um anschließend diese Position mit einer beliebigen Verbindung substituieren zu können.



TAA-e

Die Darstellung des Liganden TAA-e gelang über die Reaktion von 1,2-Diamino-4,5-dichlorbenzol (**1e**) mit Propinal. Die Versuche, Chlor anschließend zu substituieren, führten stets zur Zerstörung des Makrozyklus. So wurde das leichter substituierbare Brom gewählt, um damit eine analoge Verbindung darzustellen.



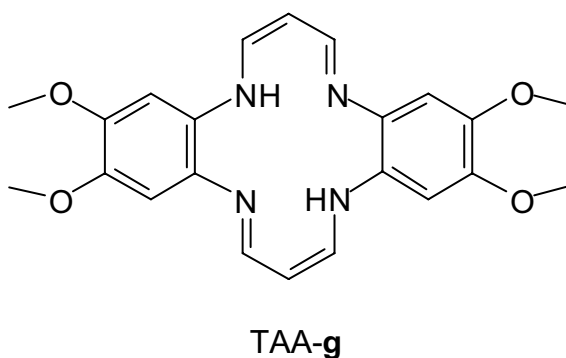
TAA-k

Die eingesetzte Diaminoverbindung **1k** wurde als Hydrochlorid dargestellt, da sie sich so von den Nebenprodukten der Reduktion trennen liess. Die anschließende Zyklisierung zum Tetraazaannulen wurde mit Propinal durchgeführt. Doch konnte im Gegensatz zur Verbindung TAA-e der Ligand nicht dargestellt werden, da eine Zyklisierung mit dem Hydrochlorid nicht möglich ist.

3.2.5 2,3,11,12-Tetramethoxy-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen (TAA-g)

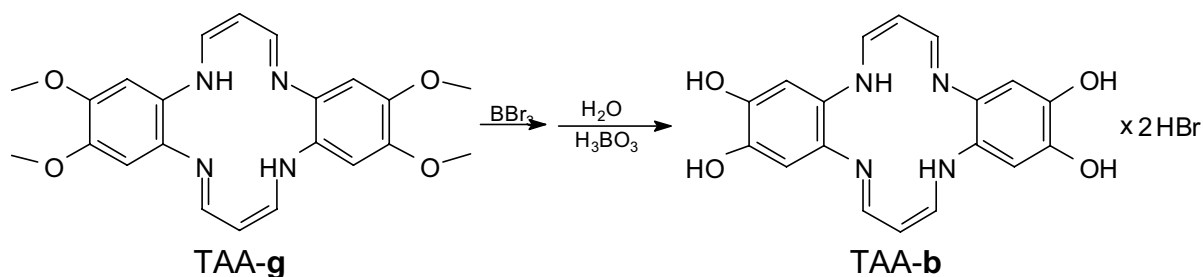
Die sauer katalysierte Acetalspaltung von Verbindung TAA-f musste bei niedrigem pH-Wert durchgeführt werden. Da dies zur Zerstörung des Makrozyklus führte, wurde eine Schutzgruppe gesucht die sich unter relativ milden Bedingungen wieder entfernen lässt. Da die Verbindung 1,2 Dimethoxybenzol (Veratrol) gut zugänglich ist, wurde zur Lösung dieses Problems eine Etherspaltung in Betracht gezogen. Die

literaturbekannte Umsetzung der Methoxygruppe mit Bortribromid bot sich an.^[79,80] Zunächst wurde die Ausgangsverbindung **1g** hergestellt. Im Gegensatz zu den übrigen Darstellungen mit Propinal ist die Zyklisierung des Diamins **1g** nach zwei Tagen abgeschlossen und man erhielt in 35proz. Ausbeute die Zielverbindung TAA-**g**. Diese konnte in der Literatur bei ähnlichen Verbindungen durch Austausch des Lösemittels erhöht werden. So konnten einige 14-gliedrige Tetraazaannulene von 20 auf 60 Prozent optimiert werden, indem DMF gegen Ethanol ausgetauscht wurde. Vergleichbare Versuch mit der Verbindung **1g** haben gezeigt, dass mit deacidifiziertem Chloroform bereits das optimale Lösemittel zur Verfügung steht. Zu starkes Einengen des Filtrats führte zu einem höheren Anteil an Verunreinigungen. Diese wurden von *Hiller* bei der analogen Verbindung TAA-**a** als Polymerisationsprodukte beschrieben.^[59]



3.2.6 2,3,11,12-Tetrahydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]-annulen-hydrobromid (TAA-**b**)

Die Synthese der Tetrahydroxyverbindung TAA-**b** leitet sich von der Etherspaltung mit Bortribromid ab, wodurch eine Modifikation am bereits bestehenden Liganden erfolgreich durchgeführt werden konnte. Vorausgehende Versuche mit Methylsilanen führten weder zur Zielverbindung TAA-**b** noch zu den hydrolyseempfindlichen Zwischenprodukten. Die Spaltung mit BBr_3 hingegen lieferte nach der Hydrolyse die Tetrahydroxyverbindung TAA-**b**.

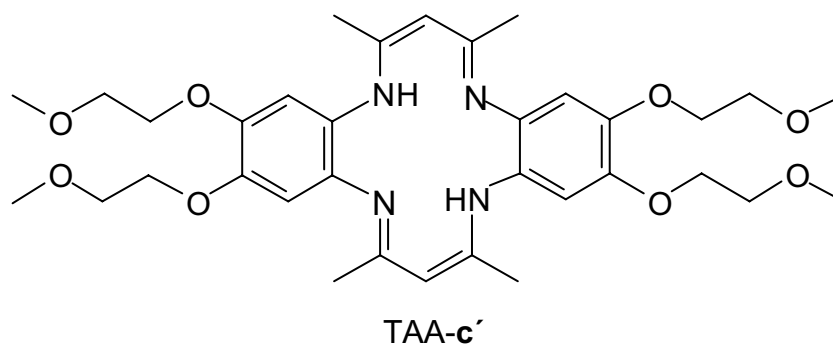


Die Verbindung ist aufgrund der Hydroxygruppen sehr gut wasserlöslich, zumal sie als Hydrobromid vorliegt.

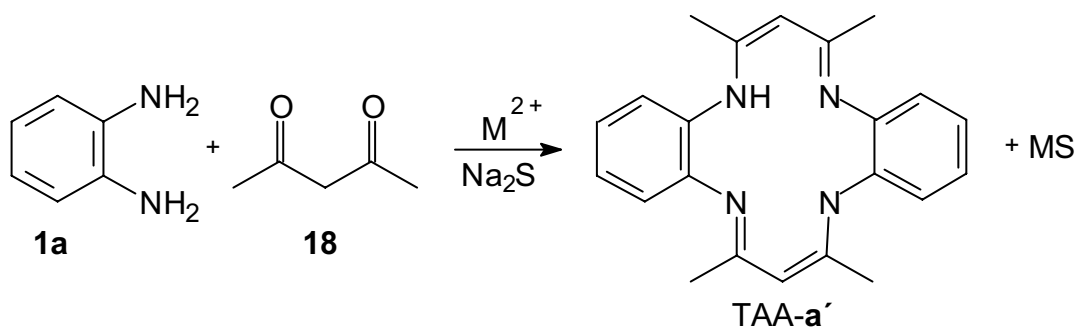
3.2.7 Darstellung von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetrakis-(2-methoxyethoxy)-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,*l*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-c')

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Tetraaza[14]annulene mittels Templatsynthese synthetisiert. Die Methylgruppen der Position 6, 8, 15 und 17 induzieren eine Sattelstruktur, die sich positiv auf die Komplexierung mit Eisen auswirken sollte. Der Einbau eines Eisenions in ein Porphyrin verläuft über einen gewölbten Übergangszustand. Die Ferrochelatase katalysiert bei nativen Systemen den Einbau von Eisen(II)-Ionen in Protoporphyrin IX. Damit das Eisen eingefügt werden kann, muss das nahezu planare Porphyrin *gebogen* werden.^[4, 81]

Daher wurde angenommen, dass auch die folgenden Verbindungen, aufgrund ihrer dem Übergangszustand ähnlichen Struktur, leicht zu komplexieren seien. Zur Darstellung der Verbindung TAA-c' wurden verschiedene Synthesemethoden ausprobiert.



Zunächst wurde die von *L'Eplattenier* beschriebene Templatsynthese in einer Eintopfreaktion durchgeführt.^[68]



Die Umsetzung eines Diamins mit Pentandion (**18**) und einem Metallsalz als Templatbildner führt zum methylysubstituierten Metallkomplex. Anschließend muss eine Demetallisierung durchgeführt werden. Die Ausbeuten liegen bei fast allen literaturbekannten Derivaten zwischen 25 und 40 Prozent. Im Rahmen dieser Arbeit wurden als Templatbildner Nickel und Kupfer eingesetzt. Dabei wurde folgendermaßen vorgegangen:

Nickeltemplatsynthese

In einem geeigneten Lösemittel wird Nickel(II)acetat mit Pentandion (**18**) vorkomplexiert. Das oxidationsempfindliche Diamin (**1a** bis **1l**) wird in sauerstofffreiem Lösungsmittel zugetropft. Die Reaktionen laufen meist über mehrere Stunden zwischen 60 und 80 °C ab. Der Komplex fällt als dunkler Niederschlag an, der abfiltriert wird. Da Ni(II) diamagnetisch ist, kann die Komplexierung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie kontrolliert werden. Die Demetallisierungsversuche wurden mit Na₂S durchgeführt. Nach Erwärmen mit einer äquimolaren Mengen Natriumsulfid fällt NiS als schwarzer Niederschlag aus und kann abfiltriert werden. Die Zielverbindung kristallisiert langsam bei Zimmertemperatur aus.

Kupfertemplatsynthese

Bei dieser Synthesevariante wird ein Kupfersalz als Templatbildner eingesetzt. Zur Demetallisierung wird Na₂S verwendet. Kupfer erfüllt alle Voraussetzungen eines guten Templatbildners. Nachteilig wirkt sich der Paramagnetismus von Cu(II) aus, da es sich wegen schneller Relaxationsprozesse nur sehr schwer NMR-spektroskopisch untersuchen lässt. Als Lösemittel eignen sich Tetrahydrofuran, Toluol und Methanol. Sowohl die Kupfer- als auch die Nickeltemplatsynthese wurden zur Darstellung der methylysubstituierten Verbindungen angewendet. Es stellte sich jedoch heraus, dass der Erfolg stark von der Ansatzgrösse abhing. Versuche im „NMR-Massstab“ haben

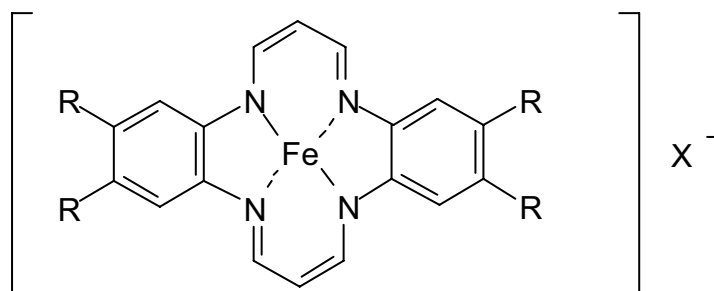
gezeigt, dass der Ringschluss stattfindet, allerdings lässt sich die Reaktion nicht auf grössere Ansätze übertragen, so dass diese Versuche aufgegeben wurden.

3.3 Synthese und Diskussion der Eisenkomplexe

Die von *Goedken* und *Nikashi* beschriebenen Komplexierungen bieten zwei unterschiedliche Synthesewege. Während *Nikashi* Eisen(III)-Salze einsetzt, verwendet *Goedken* Eisenperchlorat und Diamine zur Synthese eines Eisen(II)-Komplexes der anschließend mit Sauerstoff zum Eisen(III)-Komplex oxidiert wird.^[82,83] Die Reaktion zum Eisen(II)-Komplex sollte zügig durchgeführt werden (innerhalb von 60 Minuten), da sich gezeigt hat, dass eine längere Verweildauer zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führt. Eine schnelle Verfügbarkeit der Reaktanden wird durch eine hohe Konzentration des Liganden gewährleistet. Zahlreiche Versuche belegen, dass die besten Ergebnisse mit einer minimalen Lösemittelmenge erzielt werden. Ob vorzugsweise Eisen(II)- oder Eisen(III)-Salze komplexiert werden, hängt stark von der Ligandenstruktur und dem Lösungsverhalten ab.

Bei der Synthese von Metallkomplexen kann auf zahlreiche Versuche diverser Arbeitsgruppen zurückgegriffen werden. So gibt es sehr erfolgreiche Komplexierungen analoger Tetraazaannulene mit Co, Ni, Mn, Zn und Cu. Die Komplexierung von Eisen(III) hingegen wird nur selten beschrieben. Da dieses Metall sehr leicht seine Oxidationsstufe wechselt und daher auch seinen Ionenradius ändert, können geringe Änderungen der Reaktionsparameter zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen führen. Durch seine hohe Affinität zum Stickstoff lässt sich jedoch Eisen(II) im Vergleich zu Eisen(III) im Ligandenzentrum gut komplexieren. Daher findet man auch in der Literatur fast nur die analogen Eisen(II)-Komplexe.^[84,85] Die Darstellung von Eisen(III)-Komplexen in 14-gliedrigen Tetraazaannulenen ist nur mit der Verbindung TAA-a' beschrieben.^[65] Die Reproduzierbarkeit war bei allen Komplexen ein grosses Problem, das jedoch bei den vorliegenden Verbindungen weitgehend gelöst werden konnte.

Die folgende Tabelle vermittelt eine Übersicht über die dargestellten Komplexe aus analogen Ligandensystemen.



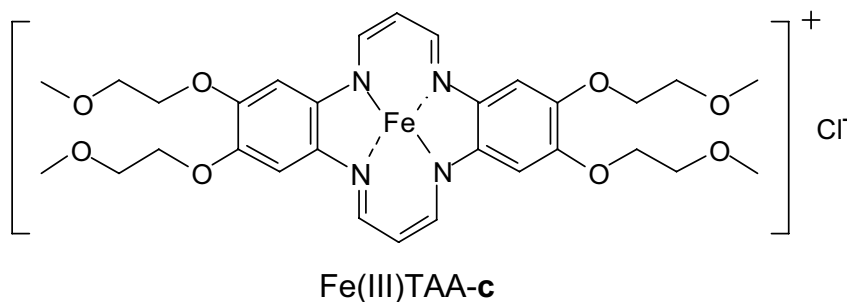
Tab. 3: Dargestellte Eisen(II) und Eisen(III)-Komplexe

	R		R
Fe(III)TAA - a	H	Fe(III)TAA - c	—OC ₂ H ₄ OCH ₃
Fe(III)TAA - a'	H	Fe(III)TAA - d	—OCH ₂ COOC(CH ₃) ₃
Fe(III)TAA - b	—OH	Fe(III)TAA - e	Cl
Fe(II)TAA - b	—OH	Fe(III)TAA - g	—OCH ₃

a' steht für die in 6, 8, 15, 17 Position tetramethylsubstituierte Verbindung der Templatsynthese.

3.3.1 Synthese von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetrakis-(2-methoxyethoxy)-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,*7*]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-c)

Die Synthese des Eisen(III)chloridkomplexes Fe(III)TAA-c erfolgte mit Eisen(II)chlorid und Triphenylamin bei 60 °C innerhalb von 30 Minuten. Als Lösemittel wurde Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Oxidation wurde mit Luftsauerstoff über einen Zeitraum von zwölf Stunden bei Zimmertemperatur durchgeführt.^[83, 86]

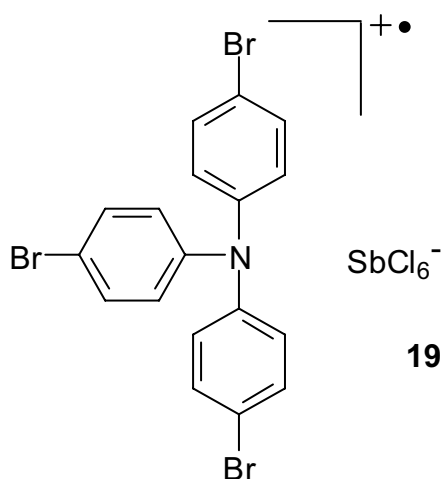


Anzumerken sei hier, dass die Komplexierung mit allen anderen Methoden durchweg erfolglos, beziehungsweise nicht reproduzierbar war. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass eine Komplexierung über die Seitenketten stattfindet.

Da es zwischen den Sauerstoffatomen der Substituenten und den Stickstoffatomen der Kavität zu einer Konkurrenzreaktion kommen kann, mussten die Reaktionsparameter in Hinsicht auf Reaktionszeit, Konzentration und Temperatur verändert werden. Letztendlich führte dies zu einer reproduzierbaren Komplexierung mit einer Ausbeute über 20 Prozent.

3.3.2 Darstellung von 2,3,11,12 Tetrakis-(acetoxyessigsäure-*tert*-butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-d) mit Tris-(*p*-bromphenyl)-ammoniumhexachloroantimonat und FeCl₂

Das hier eingesetzte Tris-(*p*-bromphenyl)-amminiumhexachloroantimonat (**19**) liegt als Radikalkation vor und ist ein Einelektronenoxidans. In unserem Fall soll es Eisen(II) zu Eisen(III) oxidieren.



Da Versuche zur Oxidation mit dem Radikalkation am *Paschke* Komplex Fe(II)TAA-f erfolgreich waren, lag es nahe, hierzu analoge Versuche mit der Verbindung TAA-d durchzuführen. Die Komplexierung erfolgte mit Eisen(II)chlorid in THF. Die anschließende Eisenanalyse zeigte jedoch, dass ein Mischkomplex mit dem Chlorid und Hexachloroantimonat als Gegenion entsteht. Es lag daher nahe die Synthese der Eisen(III)-Komplexe ein weiteres mal zu modifizieren und auf alternative Oxidationsmethoden zurückzugreifen.

3.3.3 Darstellung von 2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxycyessigsäure-*tert*-butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-d) mit Triphenylamin und FeCl₂ bei schonender Luftsauerstoffoxidation

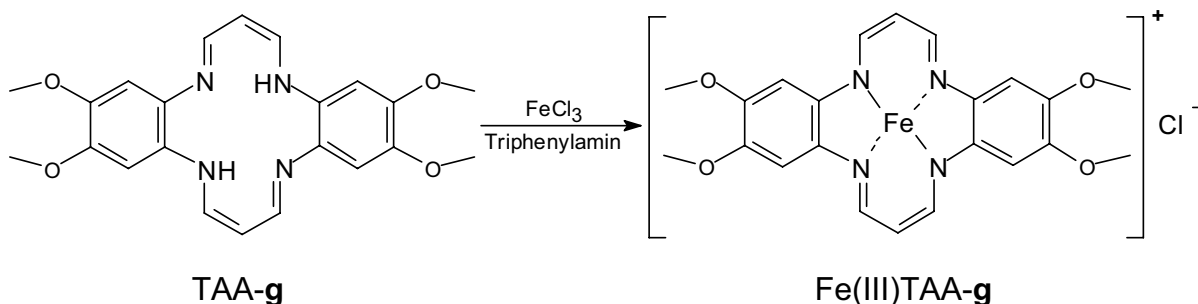
Die Synthese der Wahl verläuft auch hier mit Hilfe einer schonenden Luftsauerstoffoxidation. Zur eigentlichen Komplexbildung wird Eisen(II)chlorid mit Triphenylamin als Base eingesetzt. Eine anschließende Reinigung mit Tetrahydrofuran kann wegen der guten Löslichkeit des entstehenden Ammoniumsalzes problemlos durchgeführt werden. Dies ist vor allem auf das Fehlen von colösenden Nebenprodukten zurückzuführen, so dass reproduzierbare Ergebnisse möglich sind.

Zusammenfassend kann behauptet werden, dass sich durch gezielten Einsatz der Eisensalze und Reaktionsparameter vorzugsweise die Kavität des Heterozyklus komplexieren lässt. Wichtig ist es darauf zu achten, dass sich die Nebenprodukte im vorgegebenen Lösemittel abtrennen lassen, während der Eisenkomplex als schwerlösliches Präzipitat anfällt. Des Weiteren kommt es auf eine schonende und zügige Synthese an, um den Komplex als Feststoff zu isolieren. Es ist in diesem Zusammenhang anzunehmen, dass der Komplex in Lösung langsam zerstört wird. Isoliert man diesen jedoch, so ist er relativ unempfindlich. Entgegen früherer Annahmen kann er daher an der Luft aufbewahrt werden.

3.3.4 Synthese von 2,3,11,12-Tetramethoxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-g) mit FeCl₃

Eine Ausnahme zu den vorangehenden Syntheseerfolgen mit Eisen(II) und Luftsauerstoff findet man bei der Tetramethoxyverbindung Fe(III)TAA-g.

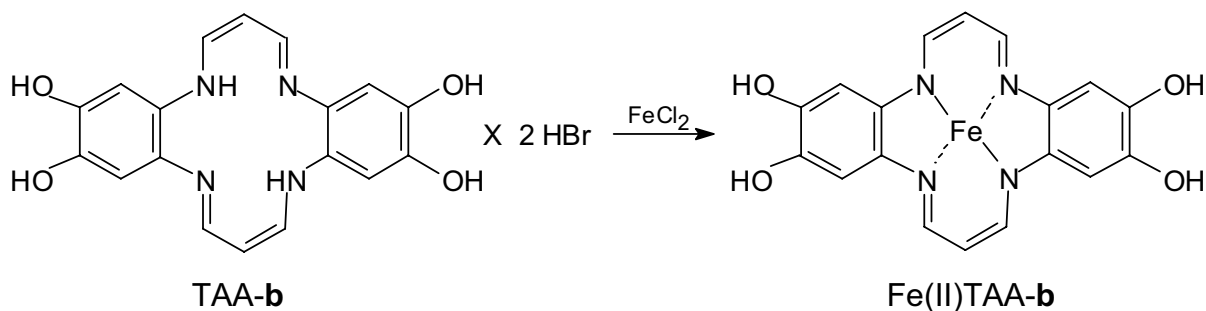
Der Eisengehalt liegt nach einer Synthese analog zu *Goedken* mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel deutlich unter dem berechneten Wert. Nach der Reinigung betrug die Ausbeute nur vier Prozent, so dass diese Methode nicht praktikabel war. Daher wird dieser Komplex vorzugsweise mit Eisen(III)chlorid in THF und der Base Triphenylamin dargestellt.



Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Synthese eines Eisen(III)-Komplexes mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel des in-situ entstehenden Eisen(II)-Komplexes grundsätzlich zur Zielverbindung führt. So hat sich als Base Triphenylamin und als Komplexierungsreagenz Eisen(II)chlorid, mit einer Ausbeute über 34 Prozent als Synthese der Wahl herausgestellt.

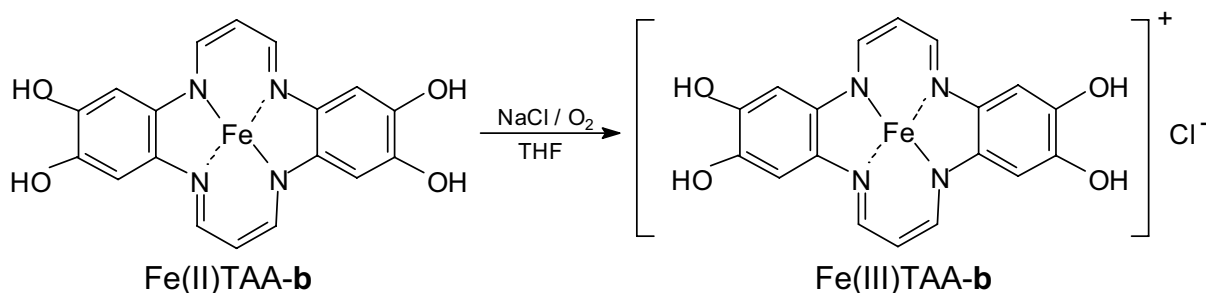
3.3.5 Synthese von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-[1,4,8,11] tetraaza-annulen-eisen(III)chlorid mit Fe(II)chlorid, Luftsauerstoff und NaCl (Fe(III)TAA-b)

Ebenso wie die meisten anderen Verbindungen dieses Typs lässt sich Verbindung Fe(II)TAA-b mit Eisen(II)chlorid bei niedriger Temperatur (60 °C) und kurzer Reaktionszeit darstellen. Hier muss lediglich berücksichtigt werden, dass die Verbindung als Hydrobromid vorliegt. Die Schwierigkeit bei der Komplexierung liegt in den Hydroxygruppen begründet, die eine hohe Affinität zum Eisen besitzen. So wurden Brenzkatechinderivate oftmals als Eisennachweis-Reagenzien verwendet.^[87] Des Weiteren kann die Reaktion von Eisenchlorid und TAA-b Hydrobromid ein Gemisch aus den beiden möglichen Halogenkomplexen zur Folge haben. Zur Lösung des Problems wurde zunächst Eisen(III)bromid als Edukt eingesetzt. Die Ergebnisse der Elementaranalyse lagen jedoch 5-10 Prozent unter dem Sollwert des Eisengehaltes. Zusätzliche Reagenzien, die das Bromid ausfällen sollten (wie AgNO₃), führten zu weiteren Trennproblemen, so dass diese Methode ausschied. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Synthese von Eisen(III)-Komplexen sind in der Literatur nur wenige Verbindungen dieses Typs vorgestellt. Es sind jedoch zahlreiche Eisen(II)-Komplexe beschrieben. Daher wurde Verbindung TAA-b die als Hydrobromid vorliegt, mit einer stöchiometrischen Menge an Eisen(II)-Salz umgesetzt.



Die isolierte Verbindung wurde mit THF gewaschen. Jedoch stellte sich heraus, dass die Reinigung mit grösseren Mengen an Lösemittel zur Zerstörung des Komplexes führte. Die Verbindung ist zwar an der Luft relativ stabil, jedoch im gelösten Zustand sehr empfindlich. Trotz dieser Eigenschaft konnte der Komplex **Fe(II)TAA-b** reproduzierbar dargestellt werden.

Um vom Eisen(II)- zum Eisen(III)-Komplex zu gelangen, bot sich die bewährte Luftsauerstoffoxidation an. Als Gegenion wurde Chlorid über eine Kochsalzlösung zugegeben.



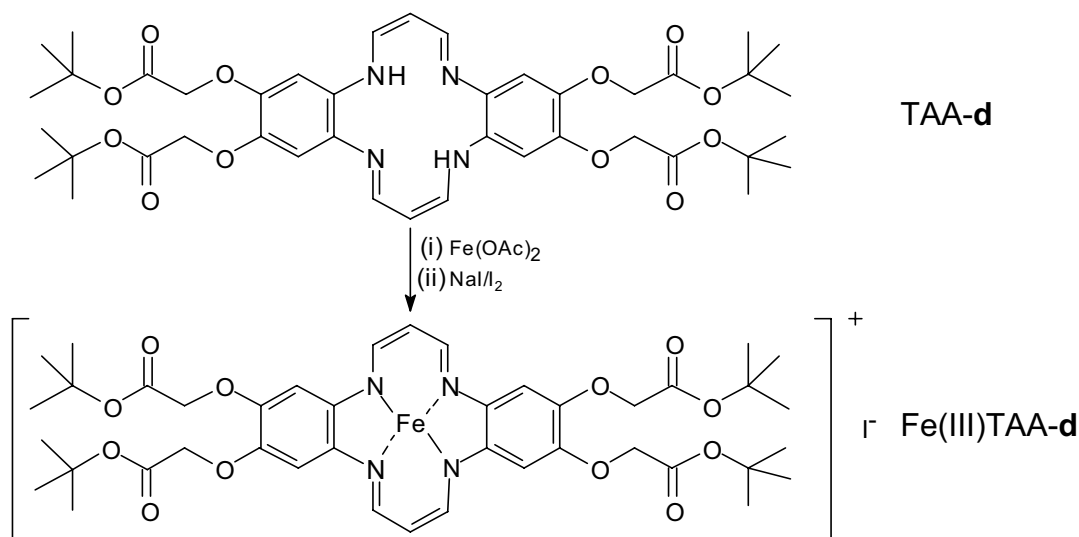
Dieses Verfahren führte zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen, allerdings bewegt sich die Streuung der Eisenwerte (AAS) in der Grössenordnung von 1.0-1.5 Prozent. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass eine hohe Konzentration an NaCl die Abweichung verringert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass grundsätzlich eine Darstellung des Eisen(III)-Komplexes der Verbindung **TAA-b** möglich, dieser aber nur bedingt stabil ist. Als Feststoff isoliert ist der Komplex **Fe(III)TAA-b** jedoch beständig.

3.3.6 Synthese von 2,3,11,12 Tetrakis-(acetoxyessigsäure-*tert*-butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid (Fe(III)TAA-d)

Eine Synthese von Jäger *et al.* beschreibt den Einsatz von Eisen(II)-Salzen und Natriumiodid zur Darstellung von Eisen(II)-Komplexen.^[88] Die beschriebenen Ligandensysteme weisen offene Strukturen, wie zum Beispiel Salophene oder verschiedene Heteroatome auf. Eine Übertragung der Synthesemethoden schien jedoch aufgrund hinreichender Ähnlichkeiten sinnvoll.

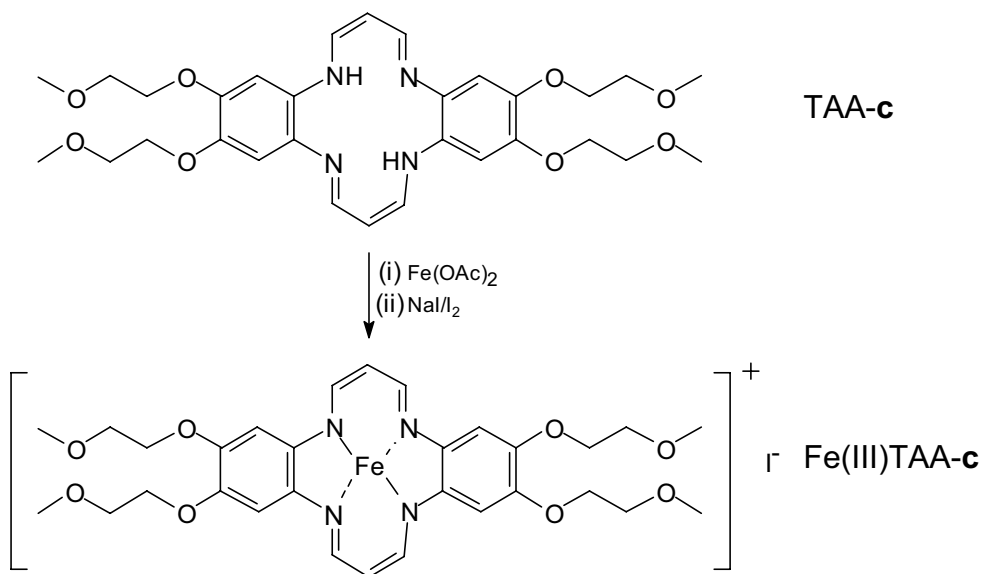
In einer Eintopfreaktion wurde so der Eisen(II)-Komplex hergestellt und mit Iod zum Eisen(III)-Komplex oxidiert. Während der Eisenkomplex relativ lange braucht, um gebildet zu werden (3-10 Stunden), findet die anschließende Oxidation innerhalb weniger Minuten statt. Die Rahmenbedingungen zur Komplexierung von TAA-d liefen analog der oben beschriebenen Komplexierungen.



Auch hier waren die Ergebnisse der Eisenanalyse bei Einsatz von THF als Lösemittel durchgehend über dem errechneten Sollwert, obwohl die Streuung nicht so gross war, wie bei Verbindung TAA-c. Des Weiteren sollten die sterisch anspruchsvollen *tert*-Butoxy-Gruppen dazu dienen, eine Komplexierung über die Seitenketten und die Bildung von μ -Oxo Komplexen zu erschweren. Mit Methanol als Lösemittel konnten 50 mg des Iodid-Komplex elementaranalysenrein isoliert werden.

3.3.7 Synthese von 2,3,11,12-tetrakis(2-methoxy-ethoxy)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid (Fe(III)TAA-c)

Eisen(II)acetat wurde unter Sauerstoffausschluss in wasserfreiem Lösemittel vorgelegt. Die Versuche wurden in Methanol, sowie in THF vorgenommen, da nur diese Lösungsmittel Eisensalz und Ligand gleichzeitig in Lösung brachten. Versuche in Acetonitril ergaben stets einen zu niedrigen Eisengehalt.^[35]



Die Versuche in Methanol, sowie in THF wiesen hingegen bei Verbindung Fe(III)TAA-c einen zu hohen Eisenanteil auf, was eine Komplexierung über die flexiblen Seitenketten nicht ausschliesst. Im Unterschied zu späteren Versuchen wurde eine Temperatur von $\geq 60^\circ\text{C}$ bei einer Reaktionsdauer von 2.5-48 Stunden gewählt. Die Oxidation mit Iod wurde stets im zeitlichen Rahmen von 20-30 Minuten durchgeführt. Die jeweilige Streuung der Analysenwerte zeugen von einer unvollständigen Umsetzung.

3.4 NMR-spektroskopische Charakterisierung des zentralen Ringsystems im Hinblick auf den Substituenteneinfluss

Die ^1H -NMR-Spektroskopie bietet eine Möglichkeit, Informationen zum elektronischen Einfluss der Seitenketten auf das aromatische Ringsystem zu erhalten. Drei verschiedene Derivate werden gegenübergestellt und zur Vereinfachung mit **A**, **B** und **C** bezeichnet. Allen gemeinsam ist das zentrale, aromatische Ringsystem.^[58, 89]

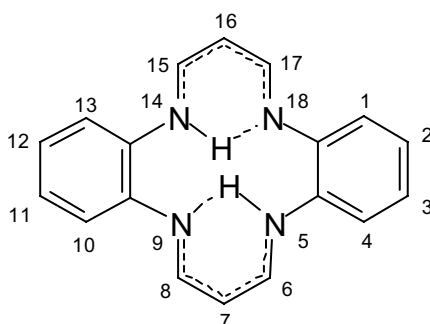


Abbildung 10: Elektronische Vorzugskonformation symmetrischer Teraaza[14]annulene

Das folgende ^1H -NMR Spektrum des unsubstituierten Liganden von Hiller soll als Vergleich für die substituierten Verbindungen dienen.

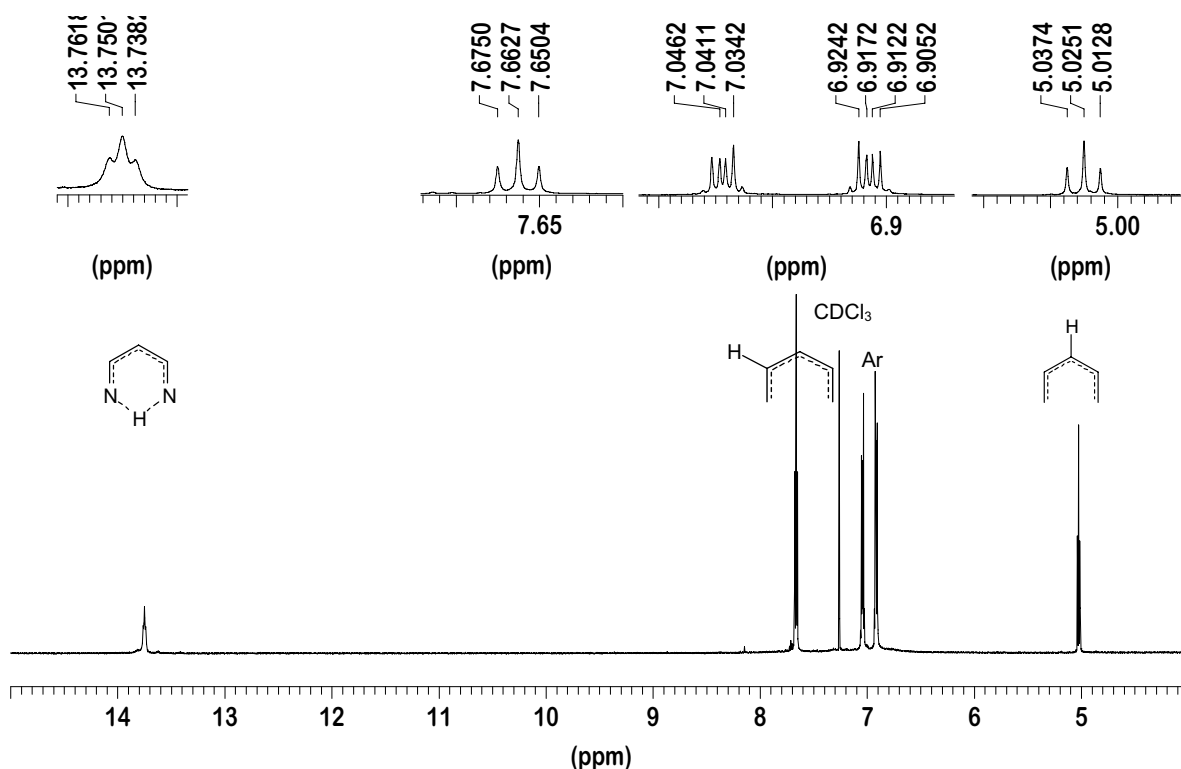


Abb. 11: ^1H -NMR Spektrum des Liganden von TAA-a in CDCl_3 (siehe Anhang)

Deren Signale verschieben sich bis auf die in Abbildung **B** und **C** hervorgehobenen Protonen der C-6, 8, 15, 17 Position kaum.

Das ^1H -NMR-Spektrum spricht für die hohe Symmetrie dieser Verbindung. Man sieht bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7.66$ ein Triplett. Zu erwarten wäre hier aufgrund der Umgebung ein doppeltes Dublett der C-6; C-8; C-15 und C-17 Protonen. Stattdessen jedoch beobachtet man vicinale Kopplungen mit zufällig gleicher Kopplungskonstante vom C-6 Proton zum N-H und zum C-7 Proton.

$$^3J_{\text{H6, NH}} = ^3J_{\text{H6, H7}} (6.1 \text{ Hz})$$

Man erhält also ein Pseudotriplett, da die Resonanz der Protonen zwischen den Stickstoffatomen sehr schnell ist und daher vom NMR-Gerät nicht mehr erfasst wird. Für die C-7 und C-16 Protonen wäre eigentlich ein doppeltes Dublett zu erwarten, allerdings ist auch hier ein deutliches Triplett bei $\delta = 5.0 \text{ ppm}$ mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 6.1 \text{ Hz}$ zu sehen.

Durch den elektronenarmen Charakter der N-H Bindung sind diese Signale stark tieffeldverschoben ($\delta \approx 13.7 \text{ ppm}$). Da ein schneller Austausch der Protonen unter den Stickstoffatomen stattfindet, können diese formal als an jeweils zwei Stickstoffatomen fixiert betrachtet werden. Somit finden Kopplungen zu den benachbarten Stickstoff- und zu den Methin-Protonen statt. Man erhält ebenfalls ein Pseudotriplett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 6.0 \text{ Hz}$.

In den ^1H -NMR Spektren der Abbildung 18 soll die unsubstituierte Verbindung von Hiller (**A**) zunächst mit der Verbindung **B** verglichen werden. Dabei handelt es sich um unsymmetrisch substituierte Verbindungen aus der Arbeitsgruppe Klärner von der Universität Duisburg-Essen.^[66] Es werden die charakteristischen Signale der Protonen an den Positionen 6, 8, 15 und 17 hervorgehoben, um den Effekt der Alkoxygruppe zu veranschaulichen. Verbindung **C** ist wie Verbindung **A** literaturbekannt und soll diese Betrachtung konsequent fortführen, da durch Einführung eines weiteren Substituenten die Symmetrie wieder hergestellt wurde.^[48]

Vergleicht man nun den Spektrenausschnitt der Verbindung **A** mit dem der unsymmetrischen Verbindung **B**, so sieht man zwei Triplets bei $\delta = 7.4 \text{ ppm}$ und $\delta = 7.5 \text{ ppm}$, die im Vergleich zu den analogen Protonen der Verbindung **A** deutlich hochfeldverschoben und somit elektronenreicher sind. Dass man nun zwei gleiche Signale erhält, liegt an der unterschiedlichen Elektrondichte, da erwartungsgemäss die Protonen in der Nähe der Substituenten stärker beeinflusst werden. Des Weiteren erkennt man, dass die Signale von **B** im Gegensatz zu denen von

Verbindung **A** breiter und unschärfer werden. Die „Fixierung“ der Stickstoffprotonen bleibt jedoch erhalten. Darüber hinaus sind die Protonen an den *lone pair* Orbitalen des Stickstoffs gebunden und nehmen nicht an der Dynamik der Ringstromeffekte teil. Die Folge ist, dass sich die chemische Verschiebung der Signale trotz zusätzlicher Substituenten nicht verändert.

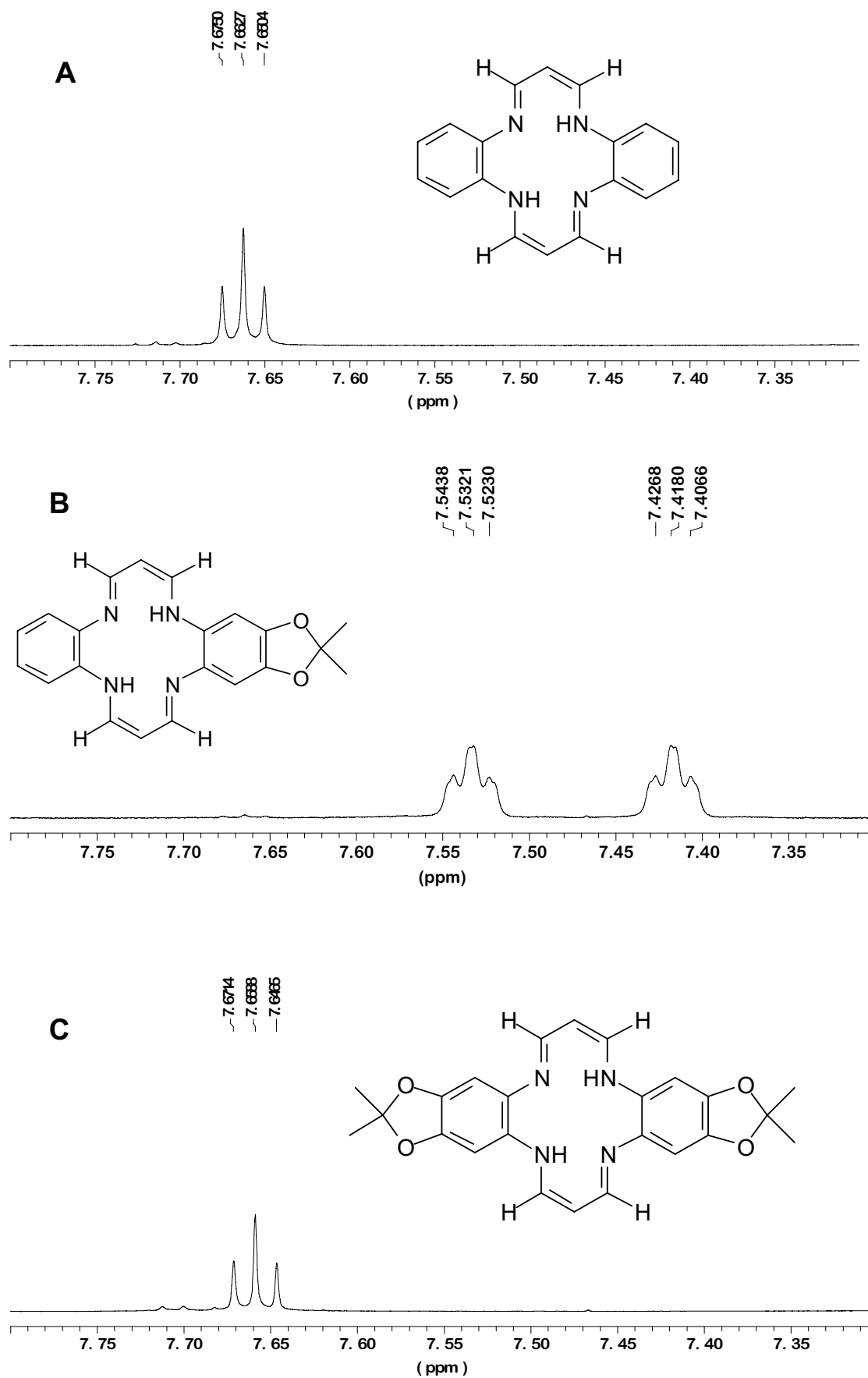


Abb. 12: ^1H -NMR-spektroskopischer Vergleich der Verbindungen **A**, **B** und **C** in CDCl_3 bezogen auf das jeweilige Pseudotriplett

Es sei noch auf die 4J -Kopplung der Protonen an der Position C-15 mit der an der Stelle C-17 hingewiesen, die in Verbindung **B** durch weitere Verbreiterung der abgebildeten Signale angedeutet wird.

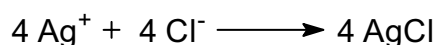
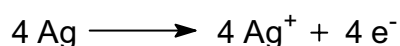
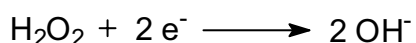
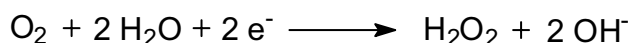
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Lage der Signale (chemische Verschiebung) sowie die Aufspaltung derselben einen elektronischen Effekt der Substituenten erkennen lassen. Die Protonen in der Nähe der Acetonidgruppe sind hochfeldverschoben, während die weiter entfernten tieffeldverschoben sind.

3.5 Katalytische Aktivität der Eisenkomplexe gegenüber Wasserstoffperoxid

3.5.1 Elektrochemische Sauerstoffmessung mit der Clark-Elektrode

Die katalytische Aktivität der synthetisierten Eisen(III)-Komplexe gegenüber Wasserstoffperoxid (siehe Tab. 4) wurde mit Hilfe der Clark Elektrode gemessen. Ihr Funktionsprinzip beruht auf einer polarographischen Messung des Sauerstoff-Partialdruckes in Lösungen. Dabei dient eine Platinscheibe als Kathode und ein Silberring als Anode. Die Elektrode wird mit einer konstanten Gleichspannung polarisiert, wodurch der Sauerstoff an der Kathodenoberfläche reduziert wird.

Folgende Prozesse laufen dabei ab:

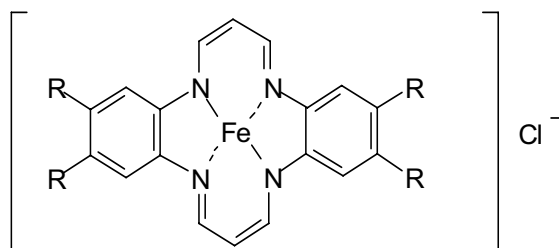


Der durch diesen Vorgang entstehende Strom steht im direkten Verhältnis zur Menge des reduzierten Sauerstoffes. Die daraus resultierende Spannung wird detektiert und ausgewertet. Die Nachweisgrenze der Clark-Elektrode liegt bei einer $2.5 \mu\text{M}$ Konzentration an Sauerstoff. Sie ist in einem Messbereich von 5 bis $500 \mu\text{mol}$ Sauerstoff gut einsetzbar.

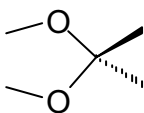
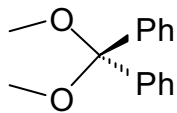
Die Messungen erfolgten in drei Schritten:

- I. Kalibrierung
- II. Messung mit Katalysator
- III. Endpunktbestimmung durch Katalasezugabe

In der folgenden Übersichtstabelle sind alle auf Sauerstoffentwicklung untersuchten Verbindungen zusammengefasst. Die Messungen erfolgten mit 5-20 μM Lösung der Komplexe in Phosphatpuffer bei 25 °C.



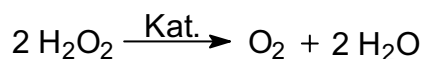
Tab. 4: Auf katalasemimetische Aktivität untersuchte Eisenkomplexe.

R	R
Fe(III)TAA - a , a' H	Fe(III)TAA - c —OC ₂ H ₄ OCH ₃
Fe(III)TAA - b —OH	Fe(III)TAA - d —OCH ₂ COOC(CH ₃) ₃
Fe(II)TAA - b —OH	Fe(III)TAA - g —OCH ₃
Fe(III)TAA - f 	Fe(III)TAA - l 

Verbindung **a'** liegt in Pos. 6,8,15,17 methylsubstituiert vor. Verbindung **l** und **f** stammen von Paschke und dienen als Vergleich.^[56]

3.5.2 Gegenüberstellung der Komplexe

Bei der katalaseartigen Zersetzung von Wasserstoffperoxid werden nach der folgenden Reaktionsgleichung ein äquivalent Sauerstoff beim Umsatz von zwei Peroxidmolekülen erwartet.^[4]



Mit Hilfe der oben beschriebenen Methode kann die Aktivität der Komplexe quantifiziert werden. Zur Detektion des umgesetzten Peroxides, wurde der Lösung

nach jeder Messung Rinderkatalase zugegeben (1000 U/mL). Um die Verhältnisse des physiologischen Milieus zu simulieren, wurde als Lösemittelstandard ein Phosphatpuffer (pH = 7.2-7.4) gewählt. Aufgrund der niedrigen Wasserlöslichkeit wurden die Eisenkomplexe in DMSO vorgelöst. Diese millimolare Stammlösung wurden dann so mit dem Puffer gemischt, dass jeweils eine 1 bis 10 μM Konzentration an Katalysator vorlag. Zuletzt wurde die Peroxidlösung zugegeben und die Messung gestartet. Zu berücksichtigen ist, dass die H_2O_2 -Lösung nicht völlig sauerstofffrei ist. Um dies zu kompensieren, wurde der Blindwert ermittelt und von den übrigen Messwerten abgezogen. Zur Umsatzbestimmung wurde eine 250 μM Konzentrationen an H_2O_2 gewählt. Die Reaktionsgeschwindigkeiten enzymatischer Systeme zeigen in der Regel ein hyperbolisches Sättigungsverhalten, daher wurde zur weiteren Charakterisierung die Anfangsbildungsgeschwindigkeit ermittelt.

Zur Bestimmung der Anfangsbildungsgeschwindigkeit wurde eine 100 μM Konzentration der H_2O_2 -Lösung gewählt. Liegt eine hohe Substratkonzentration vor ($c_{\text{kat}} \ll c_{\text{H}_2\text{O}_2}$), so kann die Reaktion als pseudo erster Ordnung betrachtet werden. Die Gegenüberstellung beschränkt sich mit Ausnahme der Verbindung Fe(III)TAA-f (BF_4^-) auf die vom Chlorid koordinierten Komplexe. Ebenso werden die folgenden Verbindungen Fe(II)TAA-b; Fe(III)TAA-b; Fe(III)TAA-d; Fe(III)TAA-a und Fe(III)TAA-a' hier nicht aufgeführt, da die Aktivität vernachlässigbar gering ist.

Die Untersuchungen der Verbindung Fe(III)TAA-f haben darüber hinaus gezeigt, dass die Komplexlösungen 3-4 Stunden bei Zimmertemperatur gelagert werden können, bevor Aktivitätsverluste im Bereich > 3 Prozent auftreten.^[56] Der Verbrauch an H_2O_2 der nicht der 2:1 Stöchiometrie entspricht wird zum Ende einer jeden Messung durch Zugabe von Rinderkatalase ermittelt. Die Art des Gegenions bleibt unberücksichtigt, da Untersuchungen an unterschiedlich koordinierten Systemen gezeigt haben, dass in Bezug auf die hier vorgestellten Komplexe kein Unterschied zu erwarten wäre.^[90]

Experimentelle Bestimmung von Umsatz und Anfangsgeschwindigkeit

Die *turn over number* (TON) stellt eine wichtige Kennzahl dar, da sie ein Maß für die Deaktivierung des Komplexes ist. Sie gibt an, wieviele Moleküle Substrat vom aktiven-Zentrum des Enzyms je Zeiteinheit (sec) umgesetzt werden. Man erhält diese Kennzahl (k_{cat}) durch Bestimmung der Aktivität (V_{max}) dividiert durch die Enzymkonzentration (mol/l). Sie hat die Dimension s^{-1} (sec^{-1}).

Die Sauerstoffausbeute hingegen gibt Auskunft über die Selektivität des Mimetikums, da sie der 2:1 Stöchiometrie der H_2O_2 Zersetzung entsprechen sollte. Abweichungen von der errechneten Sauerstoffentwicklung zeugen stets von einem weiteren Reaktionsprozess.

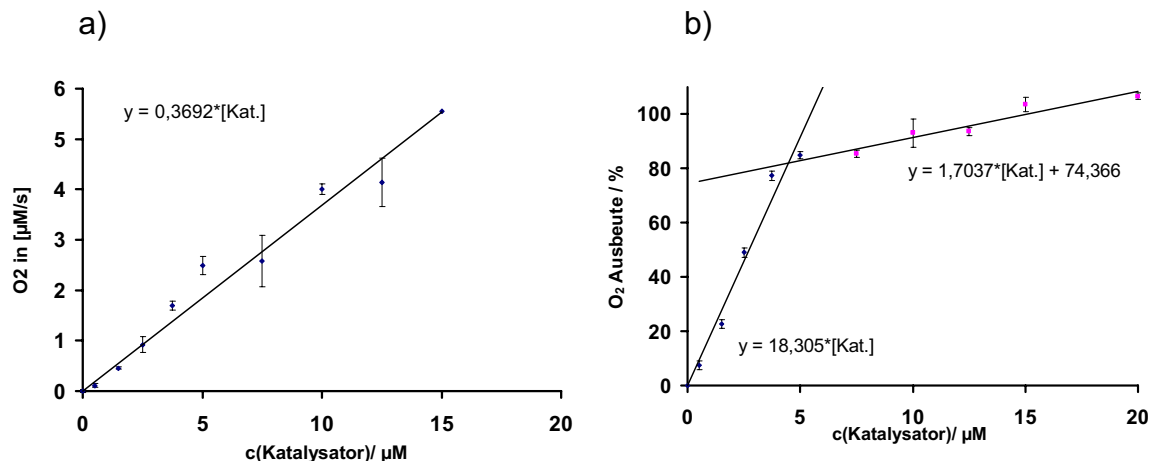


Abb. 13: Untersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-c. a) Anfangsgeschwindigkeit als Funktion der Komplexkonzentration ($c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 100 \mu\text{M}$); b) Sauerstoffausbeute als Funktion der Komplexkonzentration ($c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 250 \mu\text{M}$)

Abbildung 13 zeigt das Diagramm das bei der Sauerstoffmessung von Verbindung Fe(III)TAA-c erhalten wurde. Die Auswertung der Daten ergab für den Komplex eine Geschwindigkeitskonstante von $k = 3653 \pm 768 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Man bekommt einen Verlauf, aus dem sich die Reaktionsordnung ableiten lässt. Die Bestimmung der Sauerstoffausbeute ergibt zunächst eine lineare Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration. Die Sauerstoffentwicklung sollte sich einem Grenzwert nähern, was jedoch nicht der Fall ist (Abb. 13b). Die Sauerstoffausbeute wurde bei 82 Prozent ermittelt. Der Schnittpunkt der beiden Geraden in Abbildung 13b markiert die Stelle, an der trotz einer erhöhten Katalysatorkonzentration keine nennenswerte Umsatzsteigerung erzielt wird. Sie liegt bei 4,5 μM Konzentration des Komplexes Fe(III)TAA-c. Die TON liegt bei 56 Zyklen. Sie wird aus dem ermittelten Schnittpunkt der Plateaugeraden mit der Anfangsgeraden ermittelt (siehe Abb. 13b). Der Schnittpunkt gibt die Konzentration des Katalysators wieder bei der keine wesentliche Umsatzsteigerung mehr stattfindet.

Als Vergleich zur Verbindung Fe(III)TAA-**c** sind in Abbildung 14 die Eckdaten des Ausgangskomplexes Fe(III)TAA-**a** aufgeführt.

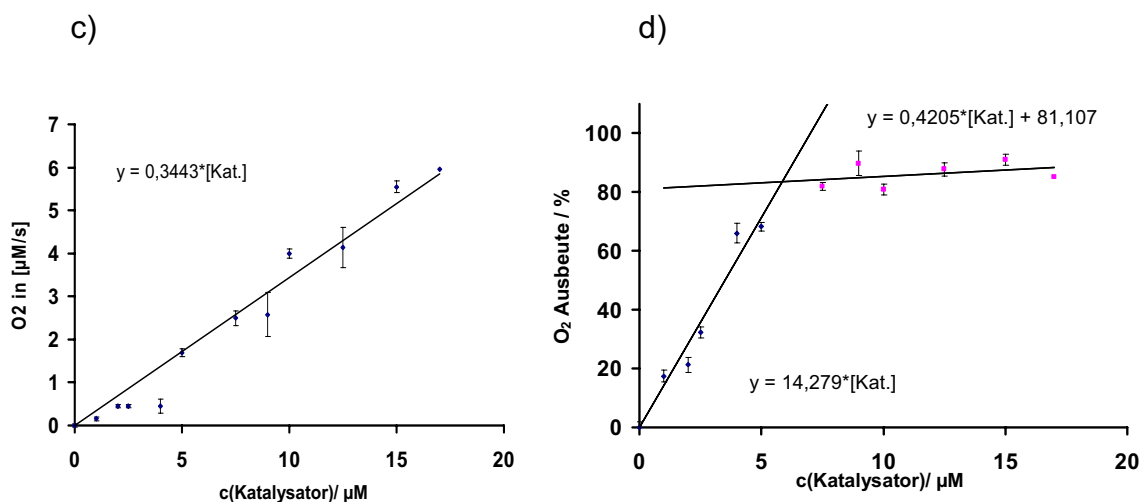


Abb. 14: Untersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-**a** . c) Anfangsgeschwindigkeit als Funktion der Komplexkonzentration ($c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 100 \mu\text{M}$); d) Sauerstoffausbeute als Funktion der Komplexkonzentration ($c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 250 \mu\text{M}$)

Die Geschwindigkeitskonstante ($k = 3101 \pm 718 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ siehe Abb. c) der katalytischen H_2O_2 Zersetzung von Verbindung Fe(III)TAA-**a** ist mit den Komplexen Fe(III)TAA-**I**, Fe(III)TAA-**c** und Fe(III)TAA-**g** vergleichbar. In Abbildung 14d ist zu sehen, dass die maximale Umsatzmenge bei 5,2 μM Katalysatorkonzentration liegt. Durch lineare Regression der Plateauwerte konnte eine 81proz. Sauerstoffausbeute ermittelt werden. Die rechnerisch aus den Daten der Umsatzbestimmung ermittelte TON liegt bei 43 Zyklen.

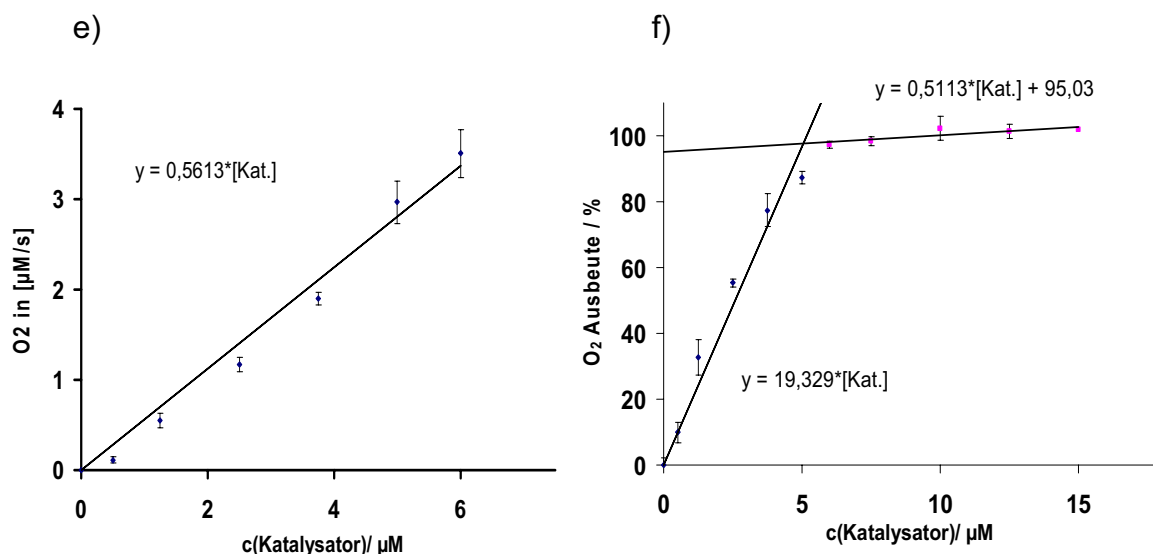


Abb. 15: Untersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-**I** . e) Anfangsgeschwindigkeit als Funktion der Komplexkonzentration ($c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 100 \mu\text{M}$); f) Sauerstoffausbeute als Funktion der Komplexkonzentration ($c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 250 \mu\text{M}$)

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante zur Sauerstoffentwicklung, bezogen auf Verbindung Fe(III)TAA-I liegt bei $k = 5176 \pm 622 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, also höher als die übrigen der hier vorgestellten Verbindungen. Der Schnittpunkt beider Geraden in Abbildung 15f ergibt eine $5.05 \text{ }\mu\text{M}$ Katalysatorkonzentration. Bei dieser Auftragung wird ein „echtes“ Plateau erreicht. Aus dem Schnittpunkt dieser Geraden mit der Ordinate ergeben sich 90 Prozent Sauerstoffausbeute. Die TON lag bei 50 Zyklen.

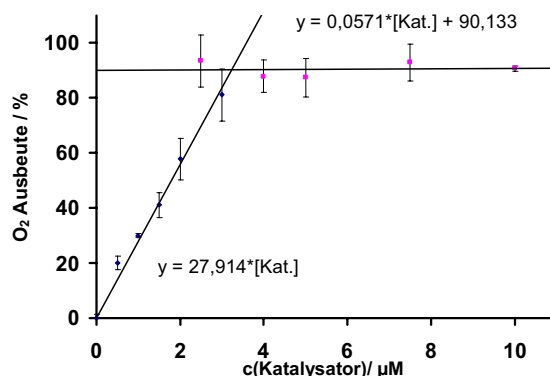


Abb. 16: Untersuchung der Sauerstoffausbeute von Verbindung Fe(III)TAA-f in $250 \text{ }\mu\text{M}$ H_2O_2 Lösung.

Die Geschwindigkeitskonstante von Fe(III)TAA-f liegt bei $3408 \pm 427 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Die Lebensdauer ist mit einer TON von nahezu 80 Zyklen im Vergleich zu den übrigen Katalasemimetika relativ hoch. Die optimale Wirkung entfaltet der Katalysator bei $3.3 \text{ }\mu\text{M}$ Konzentration in $250 \text{ }\mu\text{M}$ H_2O_2 -Lösung. Der Umsatz ist mit den anderen Verbindungen vergleichbar und liegt bei 90 Prozent.

Die Verbindung Fe(III)TAA-g wurde im Arbeitskreis Kirsch (Klinikum Essen) untersucht.* Die TON liegt bei 44 Zyklen die Anfangsgeschwindigkeit bei $k = 3000 \pm 700 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

*Die übrigen Messungen wurden teilweise in Zusammenarbeit mit Frau Kerstin Antepoth aus dem Arbeitskreis Sustmann durchgeführt.

In den folgenden Diagrammen sind die Ergebnisse der Sauerstoffmessungen noch einmal zusammengefasst:

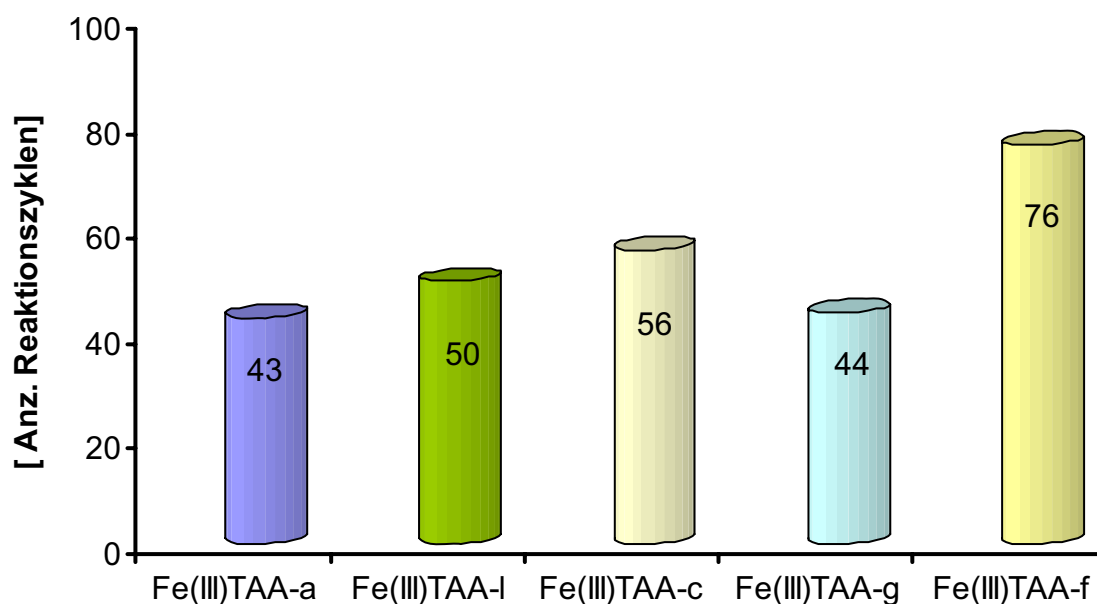


Abb. 17: Turn over number der „aktiven“ Katalasemimetika

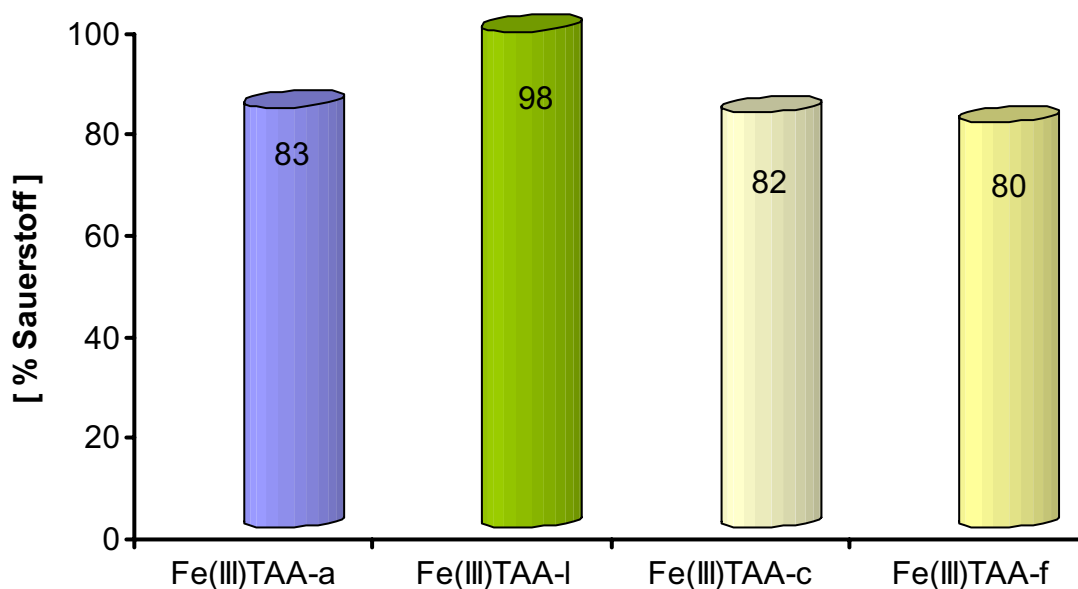


Abb. 18: Maximale Sauerstoffausbeute der „aktiven“ Verbindungen.

Abschliessend kann gesagt werden, dass auch durch Variation der Katalysatorkonzentration mit keiner der Verbindungen die erwartete Sauerstoffausbeute von 100 Prozent (bezogen auf native Katalase) erzielt wurde. Die Sauerstoffausbeuten der hier aufgeführten Mimetika liegen alle im Bereich um 80

Prozent bei einer 250 μM Konzentration von H_2O_2 . Unterhalb einer 10 μM Katalysatorkonzentration ist die Zersetzungsrates linear abhängig von der Konzentration des eingesetzten Eisen(III)-Komplexes. Nach dem linearen Anstieg der Geraden erhält man einen nahezu konstanten Wert der Sauerstoffausbeute. Dieser liegt bei allen aktiven Verbindungen in der gleichen Größenordnung. Die Abweichung von der erwarteten katalaseähnlichen Stöchiometrie deutet darauf hin, dass eine Nebenreaktion stattfindet, die Wasserstoffperoxid abbaut ohne Sauerstoff freizusetzen. Diese Nebenreaktion ist jedoch nicht für die Deaktivierung des Katalysators verantwortlich. Zugabe von Katalase in den ersten 50 Sekunden ergab stets 100 prozentige Sauerstoffausbeute.^[56] Ab 60 Prozent Zersetzung nimmt die Sauerstoffproduktion ab, bis sie einen Grenzwert bei 80 Prozent erreicht. Das heißt es werden 20 Prozent Wasserstoffperoxid zersetzt ohne dass dabei Sauerstoff freigesetzt wird.

Die Werte der TON bewegen sich zwischen 40 und 80 Zyklen. Der untersuchte Eisen(II)-Komplex Fe(II)TAA-**b** ist ebenso wie die in 6, 8, 15, 17 Position methylosubstituierten Verbindung Fe(III)TAA-**a'** inaktiv.

Der Vergleich zweier ähnlicher Verbindungen bestätigte des Weiteren den Verdacht, dass präparativ bedingte Unterschiede für die verschiedenen Aktivitäten mitverantwortlich sind. Die Untersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-**g** hat zwar Ähnlichkeiten des Eigenschaftsprofils zur Verbindung TAA-**f** gezeigt, allerdings nicht in dem erwarteten Umfang. So wurde angenommen, dass die Methoxygruppe nahezu den gleichen Effekt auf das π -Elektronensystem im zentralen Ring ausübt und auch die gleiche Löslichkeit wie die Acetonidschutzgruppe vermittelt. Für die Untersuchungen müssen Komplex wie Ligand in DMSO vorgelöst werden. Die Sauerstoffbildung der Komplexe weicht jedoch deutlich voneinander ab.

3.6 Einfluss des Ligandenfeldes auf die katalaseähnliche Aktivität der Komplexe

3.6.1 Nichtkovalente Wechselwirkungen

Untersuchungen der Verbindung Fe(III)TAA-**f** auf seine Katalysatoreigenschaften haben gezeigt, dass durch Zugabe von Imidazol, Phenol, Pyridin, Tyrosin und *para* Nitrophenol zur Pufferlösung, die Geschwindigkeit der Sauerstofffreisetzung

und teilweise die Sauerstoffausbeute gesenkt wurden.^[91] Somit kann behauptet werden, dass bei den dargestellten katalasemimetischen Verbindungen, die axialen Liganden - beziehungsweise das umgebende Milieu - unmittelbaren Einfluss auf die Katalysatoraktivität ausüben.^[92]

Es stellt sich die Frage, ob die kovalent gebundenen Substituenten im Eisenkomplex zu einer höheren katalytischen Aktivität beitragen können. Im Idealfall stabilisiert das π -Elektronensystem des zentralen Ringsystems ein Radikalkation. Zudem haben sich ausschliesslich die Komplexe als katalytisch aktiv erwiesen, die über eine intermediate-spin Komponente verfügen. Daher stellt die Steuerung über axiale und äquatoriale Liganden eine Möglichkeit dar, den Spinzustand des Eisens (high-, low- und intermediate-spin) im Komplex zu beeinflussen. Durch verschiedene Synthesen wurden bei derselben Verbindung (Fe(III)TAA-f) unterschiedliche Spinzustände der Eisenionen festgestellt.^[90] Andere Eisen(III)-Komplexe wie die Verbindungen Fe(III)TAA-d und Fe(III)TAA-a' liessen sich dagegen nur als high-spin Komplexe isolieren, was jedoch nicht ausschliesst, dass auch der low- beziehungsweise intermediate-spin Komplex entsteht. So konnte beispielsweise durch eine spätere Isolierung des Komplexes Fe(III)TAA-f aus der Reaktionslösung der intermediate-spin Anteil erhöht werden, während dies bei der Verbindungen Fe(III)TAA-d nicht möglich war. Daraus konnte geschlossen werden, dass bei den Verbindungen Fe(III)TAA-a, Fe(III)TAA-c, Fe(III)TAA-f, Fe(III)TAA-g und Fe(III)TAA-I die Aufarbeitung den Spinzustand beeinflusst hat.

In der Regel lassen sich die Komplexe in allen drei Spinzuständen darstellen. Für die Liganden der Templatsynthese gilt dies jedoch nicht. So liegt bei Verbindung Fe(III)TAA-a' bereits eine Sattelstruktur des Chelators vor, was zur Folge hat, dass low-spin Eisen(III) ($\varnothing = 64$ pm) aus sterischen Gründen nicht so gut wie das kleinere high-spin Eisen(III) ($\varnothing = 55$ pm) in der Kavität zentriert werden kann. Damit wird die für einen high-spin Zustand günstigere - *out of plane* - Konformation vorgegeben.^[93]

Auch bei der aus einer Nichttemplatsynthese hervorgenden Verbindung TAA-d war es nicht gelungen den analogen low-spin Eisen(III)-Komplex zu isolieren. Er fiel stets als katalytisch inaktive Verbindung an und eine ESR-spektroskopische Untersuchung bestätigte den Verdacht, dass ein high-spin Komplex vorliegt. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der Reaktionslösung auch der low- und/oder intermediate-spin Komplex enthalten ist.

Das UV/Vis-Spektrum des high-spin Komplexes zeigt zwei differenzierte Doppelmaxima. Vorausgesetzt eine nur „unvollständig“ komplexierte Verbindung sei inaktiv, so könnte dies als Erklärung für die nur minimale Änderung des Spektrums dienen, da das π -Elektronensystem nicht so stark beeinflusst wird, wie bei einer „vollständigen“ Komplexierung. Um die Ladungsbilanz auszugleichen müsste die Seitenkette oder die aziden Positionen am C-7 beziehungsweise C-16 deprotoniert werden. Wahrscheinlich wäre die planare Vorzugskonformation stark verzerrt. Möglich wäre auch, dass die Verbindung mit sich selbst koordiniert.

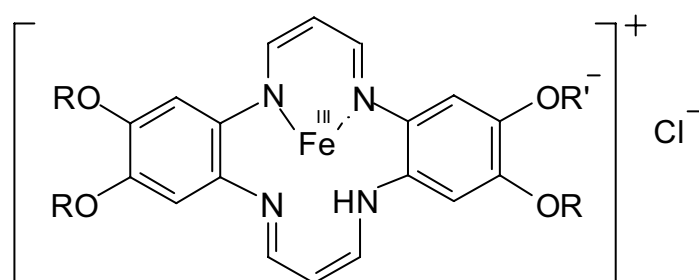


Abb. 19: Mögliche alternative Komplexierung von Eisen(III) in Tetraaza[14]annulenen

Ein Indiz, das für eine vollständige Komplexierung von high-spin Eisen(III) in der Kavität spricht, ist die Röntgenstruktur des methylsubstituierten Fe(III)TAA-a' Komplex von *Goedken*.^[65] Des Weiteren liegen die Eisen-Ionen in nativen high-spin Systemen 0.8 Å *out of plane*, was zu einer elektronischen Veränderung im zentralen Ringsystem führt, die wiederum ein Spektrum zur Folge haben könnte, das dem des Liganden ähnelt. Da Eisen bei nativen Porphyrinsystemen als molekularer „Schalter“ dient, weiss man, dass nur sehr wenig Energie aufgebracht werden muss, um die Spinkonfiguration zu ändern. Im ¹H-NMR Spektrum ist eine deutliche Verschiebung der Signale detektierbar, welche auf einen elektronischen Einfluss der Substituenten zurückzuführen ist (Kap. 3.4). Verbindung Fe(III)TAA-d erwies sich in Form des Iodid- und des Chlorid-Komplexes als katalytisch inaktiv. Magnetische Messungen haben den Chlorid-Komplex als high-spin Komplex identifiziert. Dieser Ausgangszustand hatte sich bisher als grundlegend als katalasemimetisch inaktiv für die vorgestellten Eisen(III)-Komplexe erwiesen.

3.6.2 Elektronen Spin Resonanz Spektroskopie (ESR)

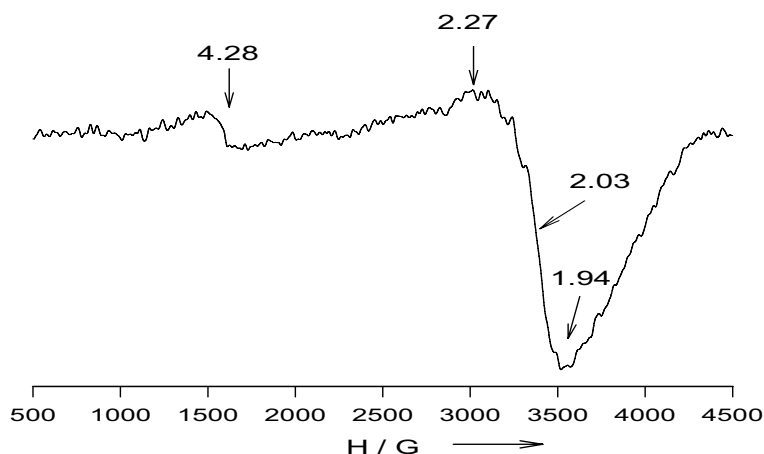
Bei der Aufnahme eines ESR-Spektrums wird bei konstanter monochromatischer Mikrowellen-Bestrahlung der Probe das Magnetfeld moduliert. Stimmt die Aufspaltung, der zu den verschiedenen Elektronenspin-Zuständen gehörigen Eigenenergien, mit der Energie der eingestrahlten Photonen überein, kommt es zur Resonanz-Absorption. ESR-Spektren sind durch den g -Faktor und die Hyperfeinaufspaltung charakterisiert. Der g -Wert entspricht, bei konstanter Mikrowellenfrequenz, der Lage des Spektrenschwerpunktes im Feld. Er charakterisiert die Gesamtwellenfunktion des ungepaarten Elektrons. Weitere Informationen können der Hyperfeinaufspaltung entnommen werden. Sie gibt die Wechselwirkung eines ungepaarten Elektrons mit den benachbarten magnetischen Kernen wieder. Die magnetischen Messungen sollen bei den untersuchten Komplexen Informationen zum Spinzustand der Eisenionen liefern. Zur praktischen Durchführung hat sich folgende Probenvorbereitung bewährt:

Zunächst wurde der Feststoff bei Zimmertemperatur untersucht, danach wurden die Proben auf 77 K gekühlt und ein weiteres mal spektroskopiert. Im Anschluss daran wurde die Substanz in DMSO aufgenommen (1-5 mM) und wiederum bei 77 K untersucht. Letzteres wurde nicht bei allen Verbindungen durchgeführt, was im wesentlichen Mengen oder Lösungsproblemen zuzuschreiben ist.

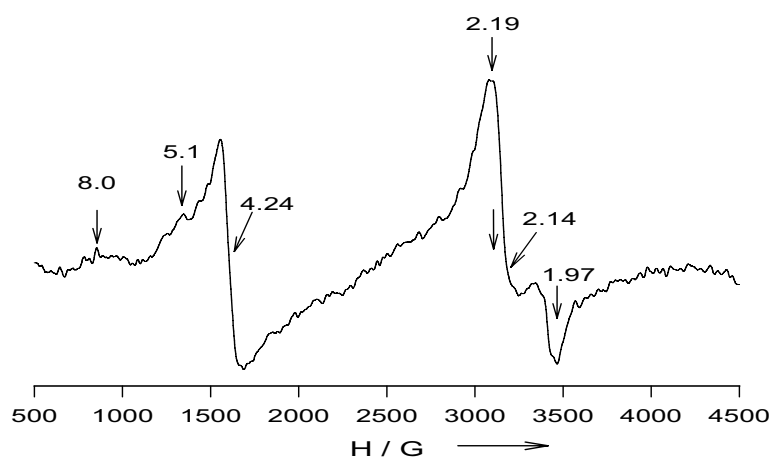
Die Spektren werden dominiert von breiten anisotropen Signalen im Bereich $g \approx 2$. Die charakteristisch sind für den low-spin $S = \frac{1}{2}$ Zustand. Anteile der high-spin $S = \frac{5}{2}$ Eisen(III)-Ionen sind stets zu sehen. Sie werden durch die charakteristischen Signale bei $g \approx 4.2$ und $g \approx 5-8$ identifiziert. Die analysierten Komplexe lassen eine eindeutige Detektion von intermediate-spin $S = \frac{3}{2}$ Fe^{III} nicht zu. Generell ist es schwierig ESR-Signale von Übergangsmetallionen zu quantifizieren. Es scheint, als ob nur die kleine Anteile von low- und/oder high-spin Verunreinigungen detektiert werden.

Die erste Messung erfolgte mit der methoxysubstituierten Verbindung Fe(III)TAA-**g**.

a)



b)



c)

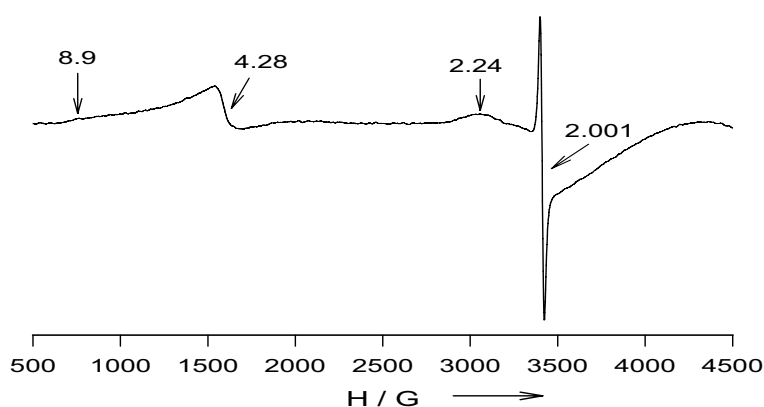


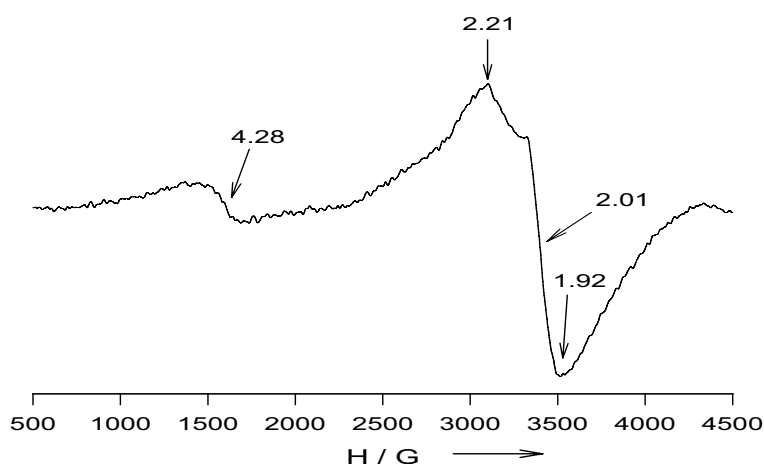
Abb. 20: a) Spektrum von Fe(III)TAA-**g** fest bei 290 K; b) fest bei 77 K; c) in DMSO bei 77 K

Die Verbindung Fe(III)TAA-**g** zeigt bereits bei 290 K die charakteristischen Signale von Eisen(III) in high- und low-spin Konfiguration (Abb. 20a). Das intensive Signal bei $g = 2.03$ weist auf eine low-spin Komponente hin. Die high-spin Komponente wird

durch das Signal bei $g = 4.28$ charakterisiert. Dieser Befund bestätigt sich bei tiefer Temperatur, da die Signalintensität unter anderem abhängig ist vom Curiegesetz ($C = A \cdot T$), wodurch auch die schnellen Relaxationen verlangsamt werden, was zu intensiveren Signalen und zu höheren Auflösungen führt (Abb. 20b). Das Signal verändert sich jedoch, wenn die Messung unter gleichen Bedingungen in DMSO durchgeführt wird. Dies isotrope Signal einer weiteren Komponente bei $g = 2.00$ (Abb. 20c) dominiert, da eine Konzentrationserhöhung des Komplexes nicht möglich ist.

Fe(III)TAA-c

a)



b)

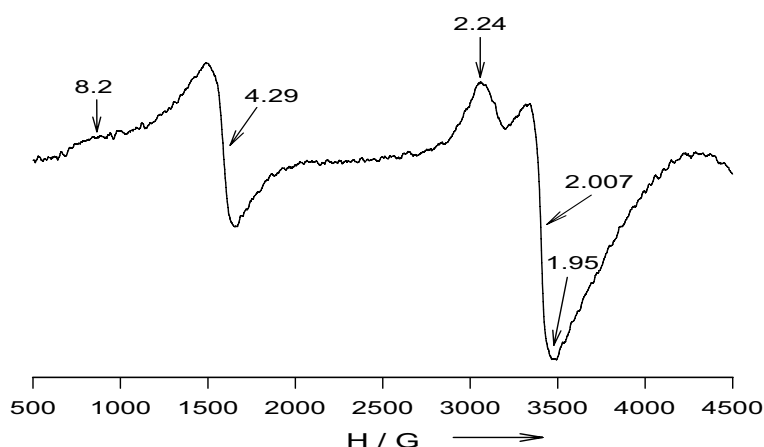


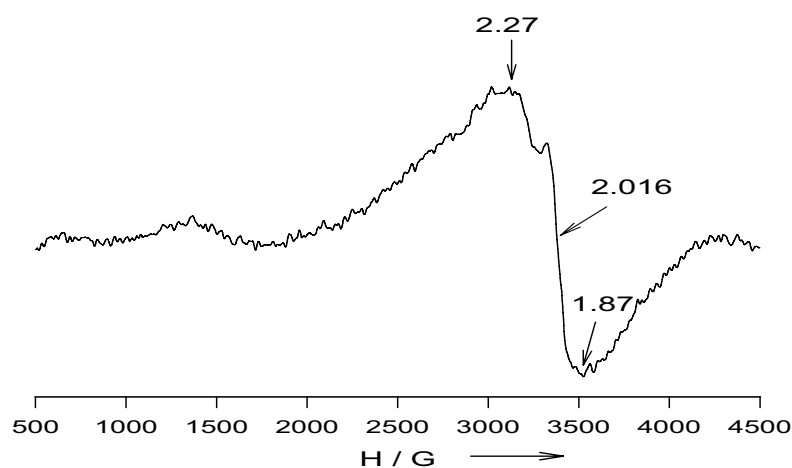
Abb. 21: a) Spektrum von Fe(III)TAA-c fest bei 293 K; b).fest bei 77 K.

Die Messungen des Komplexes Fe(III)TAA-c wurden bei 293 K und bei 77 K am Feststoff durchgeführt. Wie bei Verbindung Fe(III)TAA-g intensivieren sich bei niedriger Temperatur high wie low-spin Signale. Auch hier lässt sich keine genaue Quantifizierung vornehmen, allerdings ist die Signalintensität bei $g = 4.29$ vergleichbar mit $g = 2.00$, so dass näherungsweise von ähnlichen Anteilen an high-

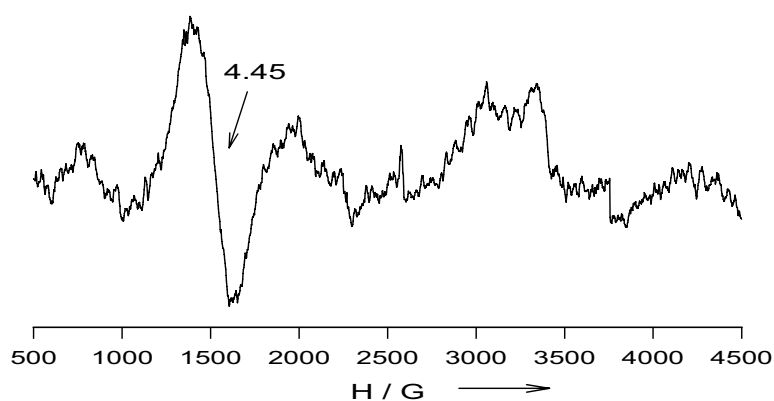
und low-Spinkomponenten ausgegangen werden kann. Im Gegensatz dazu kann der folgenden Verbindung bei Raumtemperatur nur eine Komponente zugeordnet werden.

Fe(III)TAA-d

a)



b)



c)

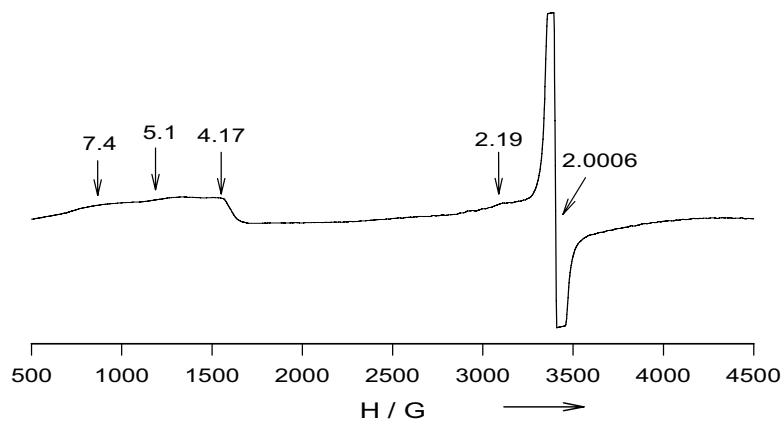


Abb. 22: a) Spektrum von Fe(III)TAA-d fest bei 293 K; b) fest bei 77 K; c) in DMSO bei 77 K

In der Gesamtübersicht des Komplexes Fe(III)TAA-**d** zeigen sich drei verschiedene Komponenten. Die low-spin Fraktion verschwindet bei niedriger Temperatur nahezu vollständig. Dagegen deutet das Signal bei $g = 4.45$ auf einen high-spin Komplex hin (Abb. 22b). Das dritte Spektrum verdeutlicht die geringe Signalintensität der high-spin Komponente. Man detektiert hier hauptsächlich eine organische Verunreinigung (Abb. 22c). Die gesuchte Komponente wird nur bei hoher Auflösung erkennbar. Charakterisiert wird diese durch die g -Werte bei 7.4, 5.1 und 4.2. Dem Komplex kann also die high-spin Konfiguration zugeordnet werden. Die folgende Verbindung ist ein literaturbekannter high-spin Komplex und soll als Vergleich dienen.

Fe(III)TAA-**a'**

a)

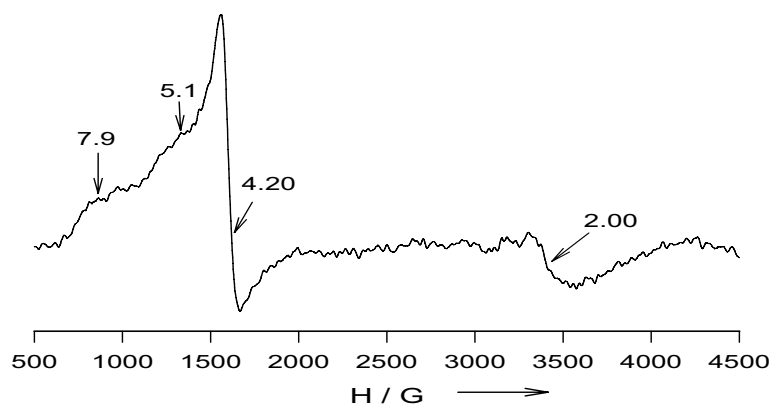
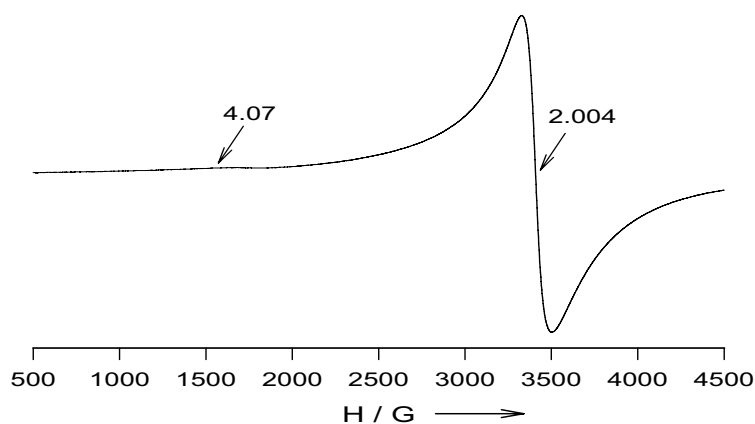


Abb. 23: a) Spektrum von Fe(III)TAA-**a'** fest bei 77 K

Der Eisen(III)-Komplex von *Goedken* Fe(III)TAA-**a'** ist an den Positionen 6, 8, 15 und 17 jeweils methylosubstituiert, wodurch er sich in seiner Konformation von den unsubstituierten Verbindungen unterscheidet. Der Eisen(III)-Komplex hat im Festkörper bei tiefer Temperatur ausschließlich high-spin Charakter.^[65] Ein weiteres Beispiel für high-spin Komplexe stellt der folgende hydroxy-substituierte Makrozyklus dar.

Fe(II)TAA-b

a)



b)

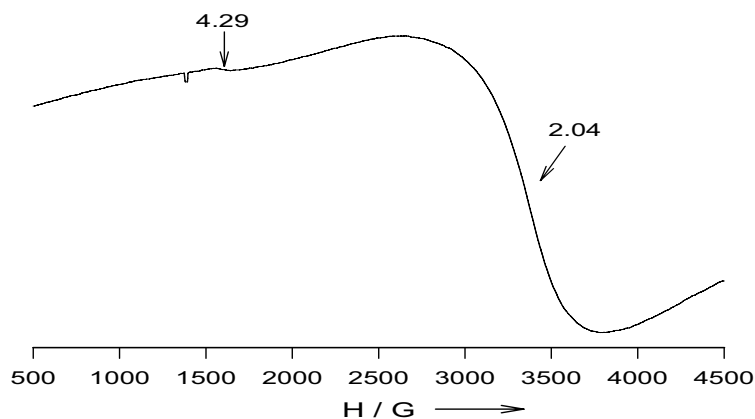


Abb. 24: a) Spektrum von Fe(II)TAA-b fest bei 290 K; b) fest bei 77 K

Als Vergleich für die vorgestellten Eisen(III)-Komplexe wurde ein Spektrum der Eisen(II)-Verbindung Fe(II)TAA-b aufgenommen. Der hier untersuchte Komplex liegt ebenfalls im high-spin Zustand vor. Das Signal bei $g = 2.00$ dominiert (Abb. 24a).

Kühlt man die Probe auf 77 K ab (Abb. 24b), so verbreitert sich das Signal.

Die katalytische Aktivität der Eisenkomplexe kann in einen Zusammenhang mit den magnetischen Eigenschaften gebracht werden. Zur Vereinfachung werden die Komplexe in *aktive* und *nichtaktive* Verbindungen aufgeteilt. Die *Aktiven* können nach den vorliegenden Messungen nicht eindeutig zugeordnet werden, da sich low-spin und intermediate-spin Komponenten unter den gegebenen Bedingungen nur sehr schwer voneinander unterscheiden lassen. Die untersuchten high-spin Komplexe sind katalasemimetisch inaktiv. So haben alle aktiven Komplexe ähnliche g -Werte, wenn auch durch die Überlappung einzelner Signale Zweideutigkeiten entstehen können. Diese können durch Koordinationseffekte mit dem DMSO

hervorgerufen werden. Letzteres wird durch ein Signal bei $g \approx 5.2$ bestätigt, das in polykristalliner Matrix derselben Temperatur nicht auftaucht.

Tab. 5: Die ESR-Messungen vom Feststoff und in 2-5 μM Konzentration (DMSO). Die Messungen wurden bei RT und 77 K durchgeführt.

Verbindung	Solvens	g Wert		
Fe(III)TAA-a	DMSO	2.30	2.19	1.97 ^a
Fe(III)TAA-a'	Fest	7.90	5.10	4.20
		2.00		
Fe(III)TAA-f	DMSO	2.26	2.15	1.97 ^a
		8.15	5.60	4.22
Fe(III)TAA-l	Fest	2.20	2.002	1.96 ^a
	DMSO	2.27	2.20	1.97 ^a
Fe(III)TAA-g	Fest	2.24	2.001	1.94 ^b
		8.9	4.28	
	DMSO	2.19	2.14	1.97 ^a
		8.0	5.1	4.24
Fe(III)TAA-c	Fest	2.24	2.007	1.95 ^a
	Fest	8.20	4.29	
Fe(III)TAA-d	Fest	8.7	4.3	
	DMSO	7.4	5.1	4.17 ^a
Fe(II)TAA-b	Fest	4.07	4.29	2.04

^a Hauptkomponente. ^b Näherungsweise gleiche Intensität der high und low-spin Komponenten

Bei der katalytisch inaktiven Verbindung Fe(III)TAA-d geht aus strukturellen und magnetischen Informationen nicht hervor, warum der Komplex im high-spin Zustand anfällt. Hierfür können Wechselwirkungen mit den jeweils unterschiedlichen Seitenketten verantwortlich sein, oder präparativ bedingte Aspekte. Man sieht im Spektrum nur high-spin Signale welche von einem isotropen Singulett bei $g = 2.001$, mit variierender Intensität begleitet werden. Die Bandbreite liegt bei 1.5-2.0 mT und es wurden keine Anzeichen von Hyperfeinaufspaltung gefunden. Dies impliziert, dass diese Verunreinigung aus einem organischen Radikal besteht. Doppelte Integration und die Eisenanalyse weisen darauf hin, dass dieses Signal durch eine geringfügige Verunreinigung hervorgerufen wird. Es ist denkbar, dass eine Oxidation des Liganden während der Komplexbildung stattgefunden hat. Hierbei könnte es sich um ein phenoxylartiges Radikal handeln. Die schwach ausgeprägten Maxima im UV/Vis-Spektrum bei 515 und 545 nm bestätigen diese Annahme.

Die Betrachtung des Komplexes von *Goedken* Fe(III)TAA-a' liefert weitere Informationen.^[90] Die Röntgenstruktur (siehe Abb. 26) gibt Aufschluss über die

Konformation der Ligandenstruktur und so kennt man die genaue Position des Eisens. Darüber hinaus weiß man, dass Eisen hier mit $S = 5/2$ vorliegt. Ebenso anschaulich ist die Erklärung zur Verbindung Fe(II)TAA-**b**. Sie liegt ebenfalls als high-spin Komplex vor und ist katalytisch inaktiv. Der Eisen(II)-Komplex Fe(II)TAA-**b** bevorzugt die high-spin Konfiguration, so dass er nach den vorangehenden Erkenntnissen nicht katalaseähnlich aktiv sein sollte. Die Verbindungen Fe(III)TAA-**c** und Fe(III)TAA-**g** sind aktiv und weisen einen hohen low-spin Anteil auf.

Zusammenfassend kann behauptet werden, dass mittels ESR-Spektroskopie bei allen inaktiven Komplexen als Ausgangszustand die high-spin Konfiguration ermittelt wurde. Eine Aussage zu den aktiven Verbindungen kann durch die Kombination unterschiedlicher Analysemethoden getroffen werden.

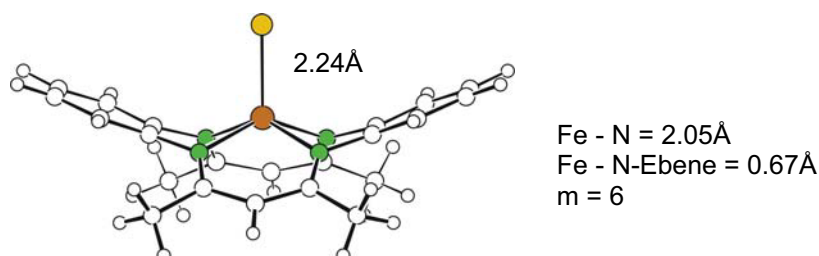


Abb. 26: Röntgenstruktur des Fe(III) high spin Komplexes Fe(III)TAA-**a'** von Goedken

Letztendlich müssen auch präparative Aspekte bei der Darstellung und Isolierung der Komplexe in Betracht gezogen werden, da die Mischungsverhältnisse von high und low-spin Komplexen variabel sind. Es wurden also unterschiedliche low- und high-spin Anteile detektiert. Dies zeigt, dass kein spin-crossover stattfindet, da sonst unter gleichen Messbedingungen stets das gleiche Verhältnis der unterschiedlichen Eisenkomplexe ermittelt werden müsste.

Eine Bestätigung der ermittelten Daten bietet die Mössbauer-Spektroskopie. Hinzu kommt, dass sie auch Aufschluss über weitere interessante Eigenschaften bietet.

3.6.3 Mössbauerspektroskopien und SQUID Messungen

Die Mössbauer-Spektroskopie ist eine empfindliche Messmethode zur Bestimmung von Oxidationszuständen. Auch Kovalenzeffekte, Elektronegativitäten, Molekülsymmetrien und Spinzustände lassen sich mit dieser Methode bestimmen.

Diese Messmethode lässt sich insbesondere für Eisen beziehungsweise Eisenverbindungen einsetzen und wurde zur Ergänzung der ESR–Untersuchungen herangezogen. Dabei wurden folgende Komplexe untersucht und gegenübergestellt. Fe(III)TAA-f; Fe(III)TAA-I; Fe(III)TAA-a'; und Fe(III)TAA-c und Fe(III)TAA-d.

Da die Mössbauerspektroskopie unter den gegebenen Analysebedingungen keine eindeutige Quantifizierung zulässt, wurden Simulationen zur magnetischen Suszeptibilität durchgeführt, welche von unterschiedlichen Spinzuständen der Eisen(III)-Komponenten ausgehen. Die dazu durchgeführten SQUID-Messungen der solvatreien Verbindung Fe(III)TAA-I ergaben, dass bei aktiven Verbindungen der Hauptanteil aus der Intermediate Komponente mit $S = 3/2$ besteht.

Mit der Aufgabe, den Spinzustand des Eisen-Zentrums der katalaseähnlich reagierenden Verbindungen zu ermitteln, wurde die magnetische Suszeptibilität mittels eines SQUID Magnetometers* in einem Temperaturbereich von 1.9 bis 290 K bei einer Feldstärke von einem Tesla bestimmt.

Für das Fe(III)TAA-I zeigte sich eine lineare Abhängigkeit der inversen molaren Suszeptibilität χ_M^{-1} von der Temperatur, die auf Antiferromagnetismus hinweist (Abb. 27). Nach dem linearen Angleichen des Niedrigtemperaturbereiches (1.9-100 K) an das Curie-Weiss Gesetz wurden die Konstanten C und Θ näherungsweise zu $C = 1.33 \text{ K cm}^{-3} \text{ mol}^{-1}$ und $\Theta = 3.9 \text{ K}$ bestimmt. Der effektive magnetische Moment (μ_{eff}) hat bei Raumtemperatur einen Wert von $3.47\mu_B$ und nimmt bis 10 K leicht ab ($2.9\mu_B$). Damit liegt er dicht bei dem spin only-Wert von $3.87\mu_B$, der für den intermediate-Spinzustand $S = 3/2$ von Eisen(III), der für einen pentagonal koordinierten Komplex dieses Typs steht.^[94]

*Die SQUID- und Mössbauerspektren sind am Max-Planck-Institut für Bioanorganische Chemie in Mülheim gemessen worden.

Dass man hier einen etwas niedrigeren Wert erhält, ist der ebenfalls vorhandenen low-spin Komponente zuzuschreiben (19 %). Komplex Fe(III)TAA-I folgt unterhalb von 10 K dem Curie-Weiss Gesetz ($C = 1.151 \text{ K cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ und $\Theta = 12.22 \text{ K}$). Der effektive magnetische Moment ist zwischen 10 und 290 K Temperaturunabhängig und beträgt $3.64 \mu_B$. Den Daten der Mössbauerspektroskopie zufolge beinhaltet dieses Beispiel 16 Prozent Beimischung einer weiteren Komponente. Da die Mössbauerdaten keine eindeutige Zuordnung dieser Komponente zulassen, wurden Simulationen zur magnetischen Suszeptibilität unter Berücksichtigung der unterschiedlichen möglichen Kombinationen der Spinzustände von Eisen(III)-Ionen durchgeführt. Unter Berücksichtigung der experimentellen Daten zeigte eine Anpassung von $\chi_m T$ zur Temperaturabhängigkeit, dass ein Gemisch mit 84 % $S = 3/2$ und 16 % $S = 1/2$ Eisen(III).

Der Komplex Fe(III)TAA-f zeigte ein analoges Verhalten, so dass er als zusätzliche Bestätigung für den intermediate-spin Zustand gelten kann. Folglich ist die pentagonale Koordination des Eisenzentrums ein Phänomen, dass hauptsächlich im Festkörper auftritt.

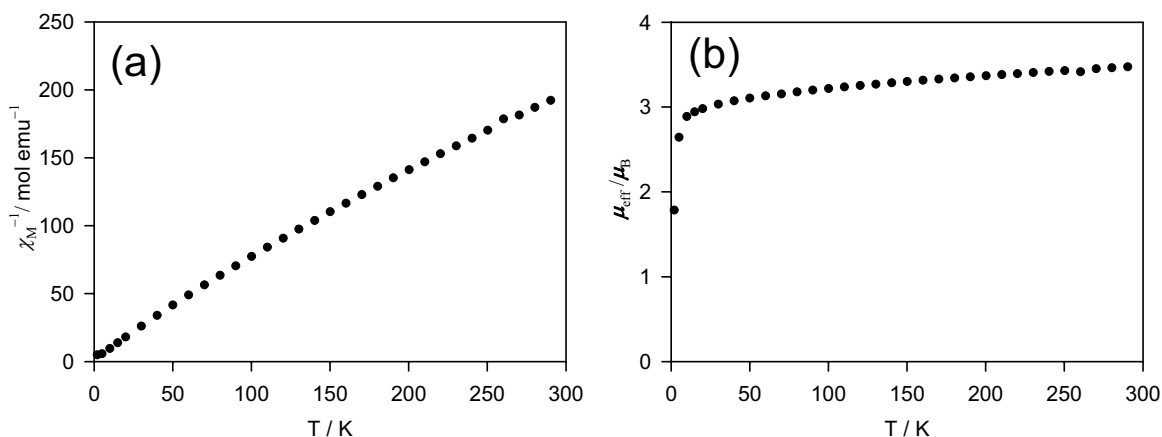


Abb 27: Temperaturabhängigkeit der a) inversen molaren Suszeptibilität und b) effektiver magnetischer Moment von Fe(III)TAA-I im Festkörper

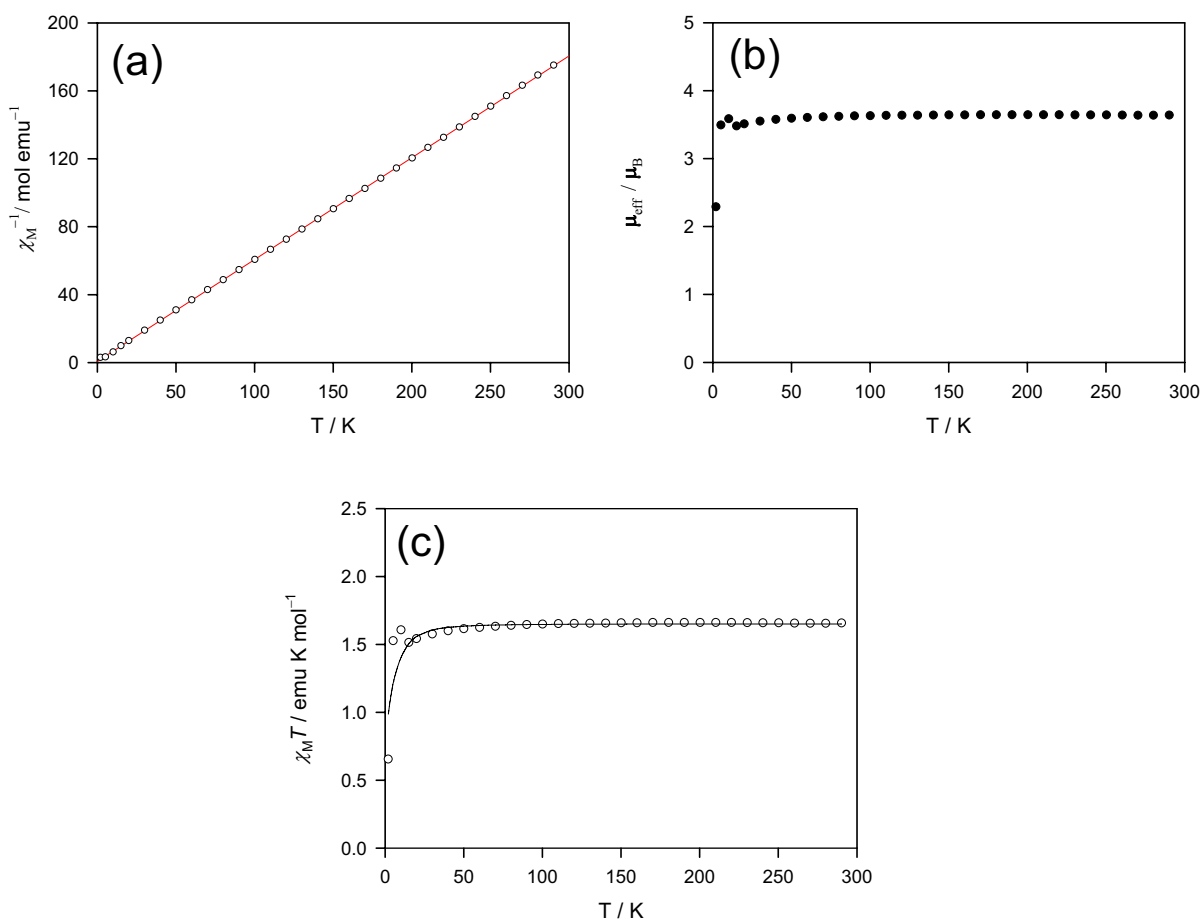


Abb 28: Temperaturabhängigkeit der a) inversen molaren Suszeptibilität und b) effektiver magnetischer Moment und c) das Product $\chi_M T$ von Fe(III)TAA-I im Festkörper. Durchgez. Linie in Diag. a) ist die Curie-Weiss Anpassung, die durchgez. Linie in c) Simulation unter Annahme eines Gemisches von 84% $S = \frac{3}{2}$ und 16% $S = \frac{1}{2}$ Spinzustand von Fe(III)

Darüber hinaus kann bei Anwesenheit eines Lösemittels der oktaedrische Zustand nicht ausgeschlossen werden. Im Feststoff wird der fünffach koordinierte

Eisenkomplex identifiziert.^[90] Aufgrund dieser Ergebnisse konnte die Signalzuordnung der Mössbauerspektren präzisiert werden.

Das Nullfeld-Mössbauerspektrum wurde bei 80 K vom pulverisierten Feststoff aufgenommen. Die Spektrenparameter wurden durch Anpassung an überlappende Lorentz-Dubletts ermittelt. Spektren von Verbindungen mit katalaseähnlicher Aktivität werden von Dubletts dominiert, mit isomerie-Verschiebungen im Bereich von 0.19-0.25 mm*s⁻¹ und Quadrupolaufspaltung von 2.7-3.2 mm*s⁻¹. Die Werte liegen alle in einem Bereich der auf Eisen(III) im intermediate-spin Zustand hindeutet. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen $S = \frac{1}{2}$ und $S = \frac{3}{2}$ ist mittels Mössbauerspektroskopie jedoch nicht möglich.

In Abbildung 29 ist das Mössbauerspektrum der Verbindung Fe(III)TAA-d zu sehen. Die Interpretation ist im Vergleich zu den folgenden Komplexen unkompliziert, da nur eine Komponente vorliegt.

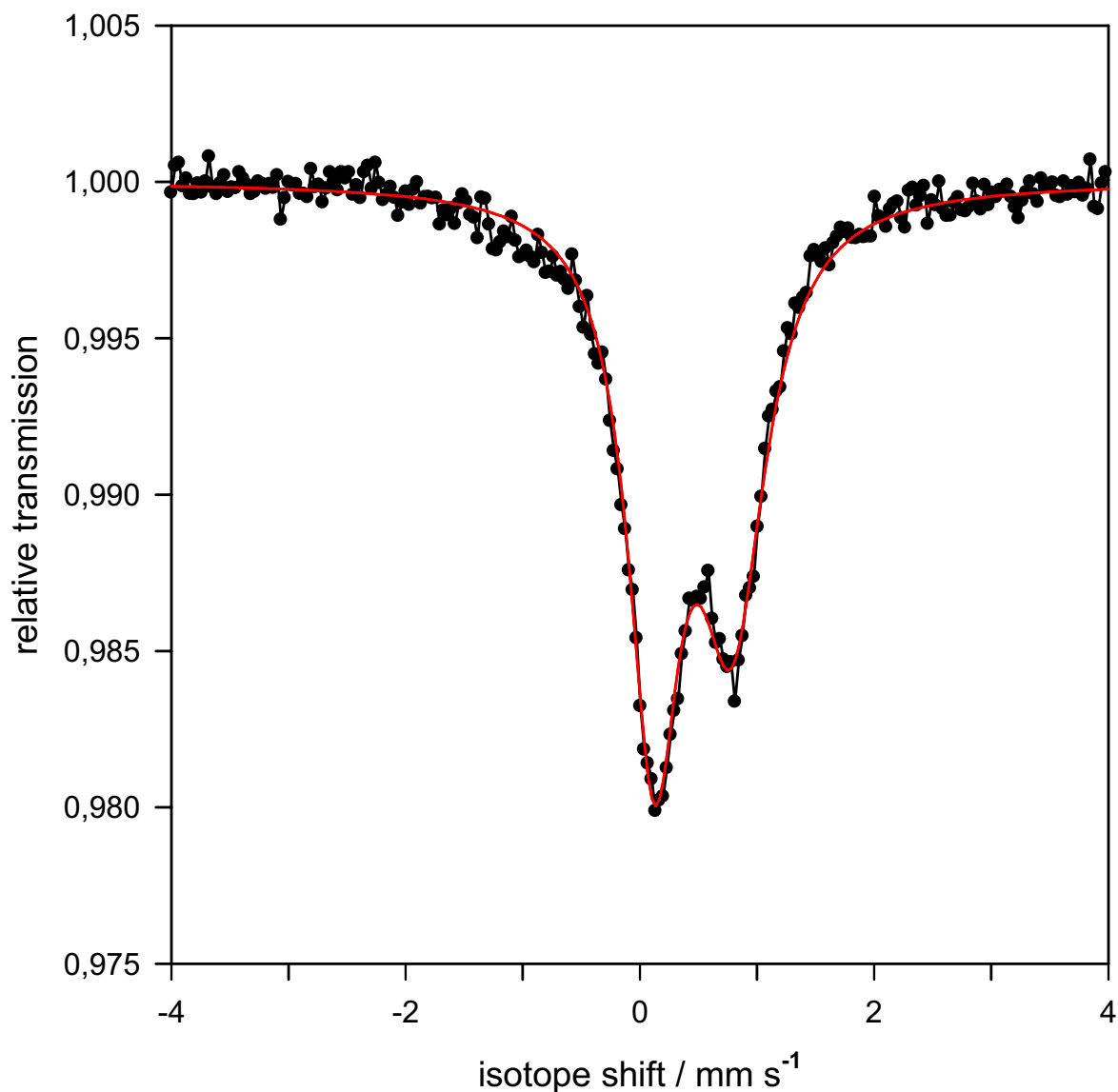


Abb. 29: Mössbaueruntersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-d.

Es liegt ein nahezu reiner Eisen(III) high-spin Komplex vor. Das Spektrum ist asymmetrisch und verbreitert. Bei dieser Messung war selbst ohne angelegtes Feld die paramagnetische Relaxation für das Ion im S-Zustand langsamer.

Die folgende Interpretation der Verbindung Fe(III)TAA-**c** ist komplexer und musste zusätzlich angepasst werden.

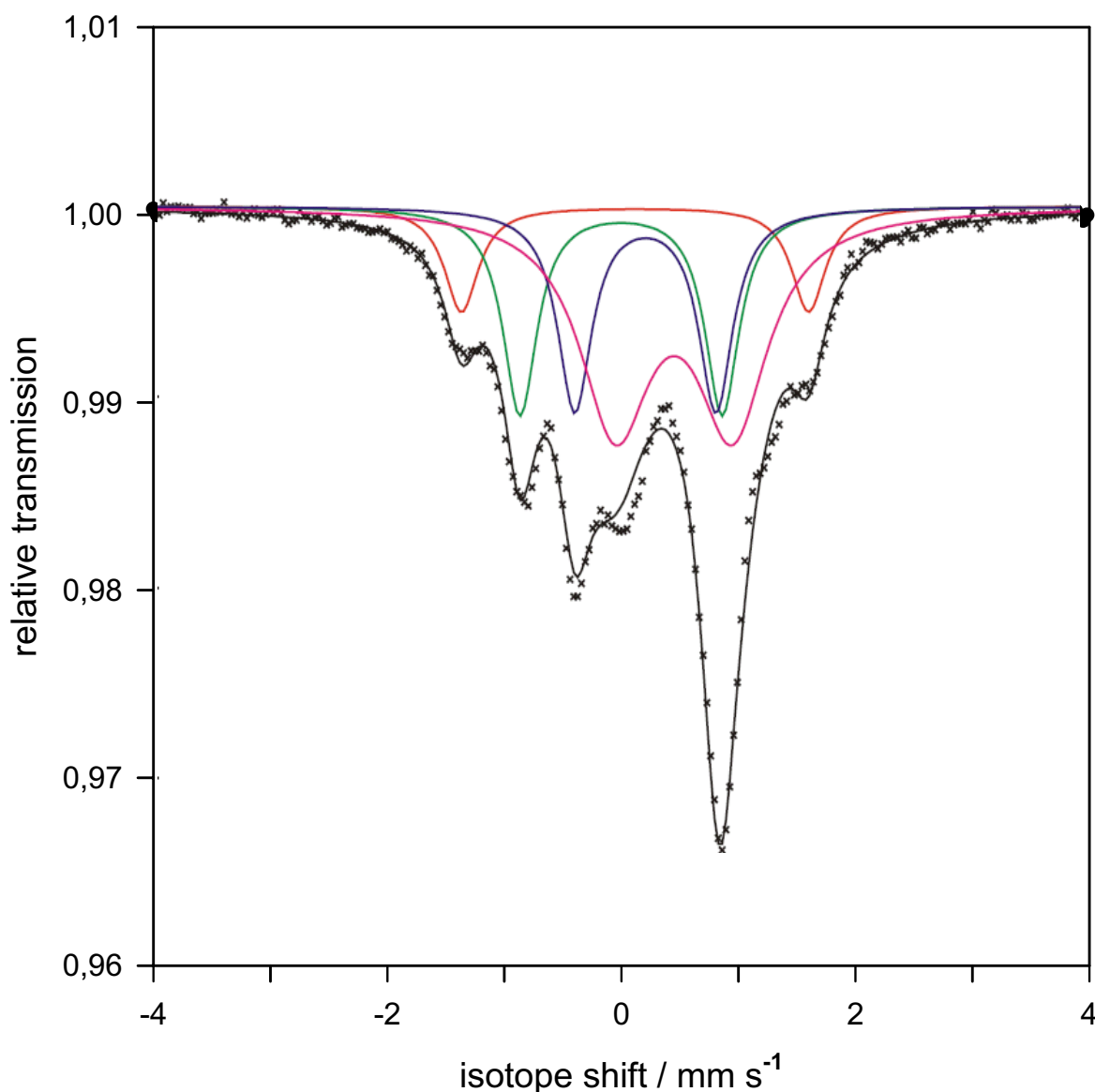


Abb. 30: Mössbaueruntersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-**c**; a) rote Linie 11% Intermediate-spin Komponente; b) grüne Linie 22% low-spin Komponente; c) blaue Linie 21% high-spin Komponente; d) violette Linie 46% high-spin Komponente

Man sieht eine Überlagerung von vier verschiedenen Komponenten. Eine Isomerieverschiebung der flexiblen Seitenketten in der Festkörperkonformation ist unwahrscheinlich. Nach einem Fit und der Zerlegung in Lorentz Dubletts erkennt man, dass etwa 46 % der Probe Fe(III) high-spin ($IS=0.53 \text{ mm/s}$, $Q.S.=1 \text{ mm/s}$) entsprechen (Abb. 30). Des Weiteren sind 22 % low-spin, weitere 21 % high-spin Komponente und 11 % intermediate Spezies identifiziert worden.

Zum Vergleich werden Messungen mit den analogen Komplexen Fe(III)TAA-f und Fe(III)TAA-I von *Paschke* und dem unsubstituierten Komplex von *Hiller* Fe(III)TAA-a aufgeführt. Im Unterschied zu Verbindung Fe(III)TAA-c sieht man bei dem Komplex Fe(III)TAA-f zwei Komponenten.

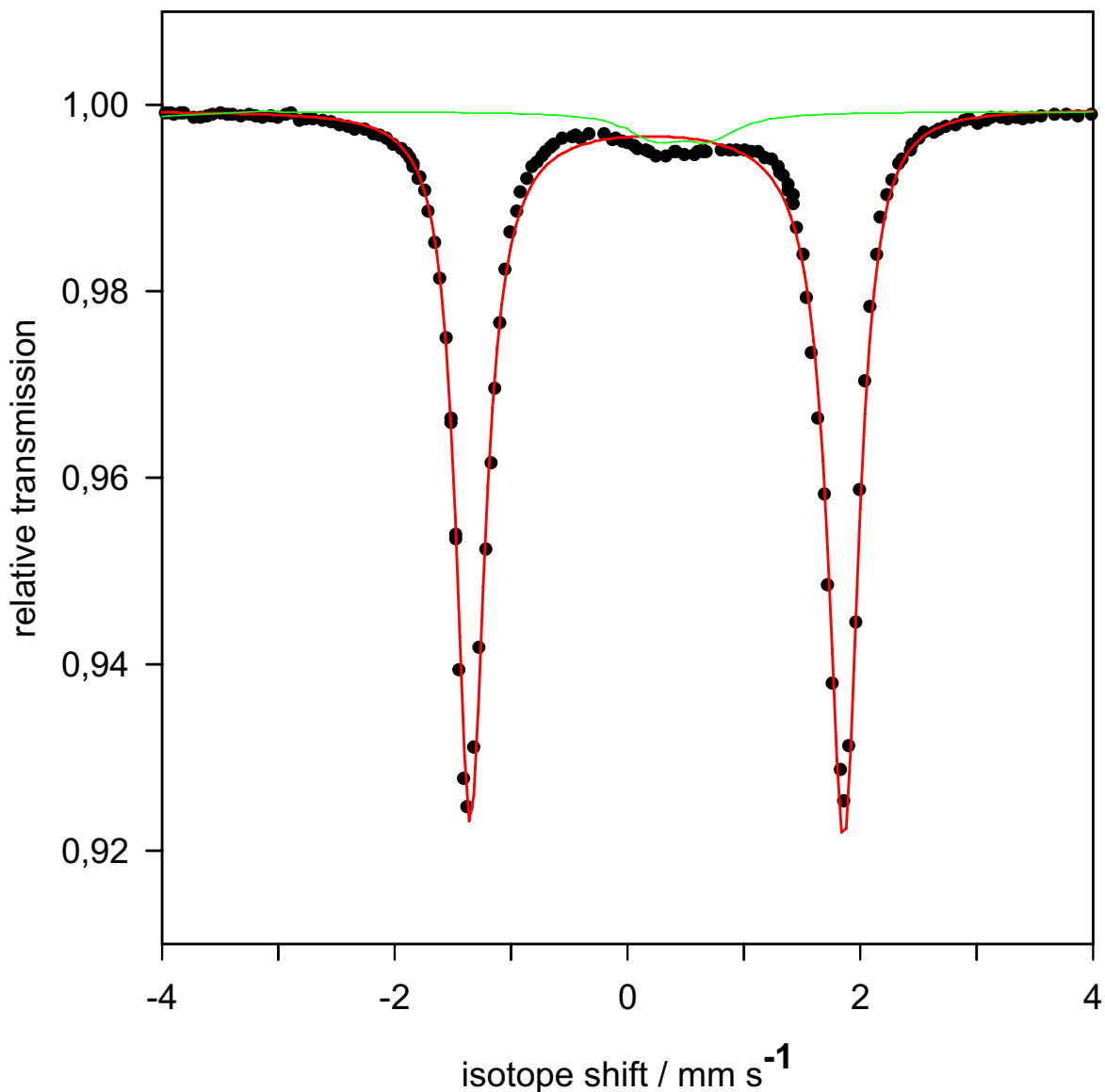


Abb. 31: Mössbaueruntersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-f; a) rote Linie 94% Intermediate-spin Komponente; b) grüne Linie 6% high-spin Komponente

Man erkennt im Diagramm der Abbildung 31 einen grossen Anteil an intermediate- und einen sehr geringen an high-spin Eisen(III). Eine Quantifizierung ergab 94 % $S = 3/2$ und 6 % high-spin $S = 5/2$ Komponente. Eine Syntheseariante dieser Verbindung beinhaltet einen wesentlich niedrigeren Anteil an Intermediate-spin Komponente, so dass auch dies als Hinweis auf die präparative Abhängigkeit des

Spinzustandes gewertet werden kann. Ähnlich verhält es sich mit dem Komplex Fe(III)TAA-I. Im Gegensatz zur Verbindung Fe(III)TAA-f erkennt man jedoch eine andere Signalintensität (Abb. 32).

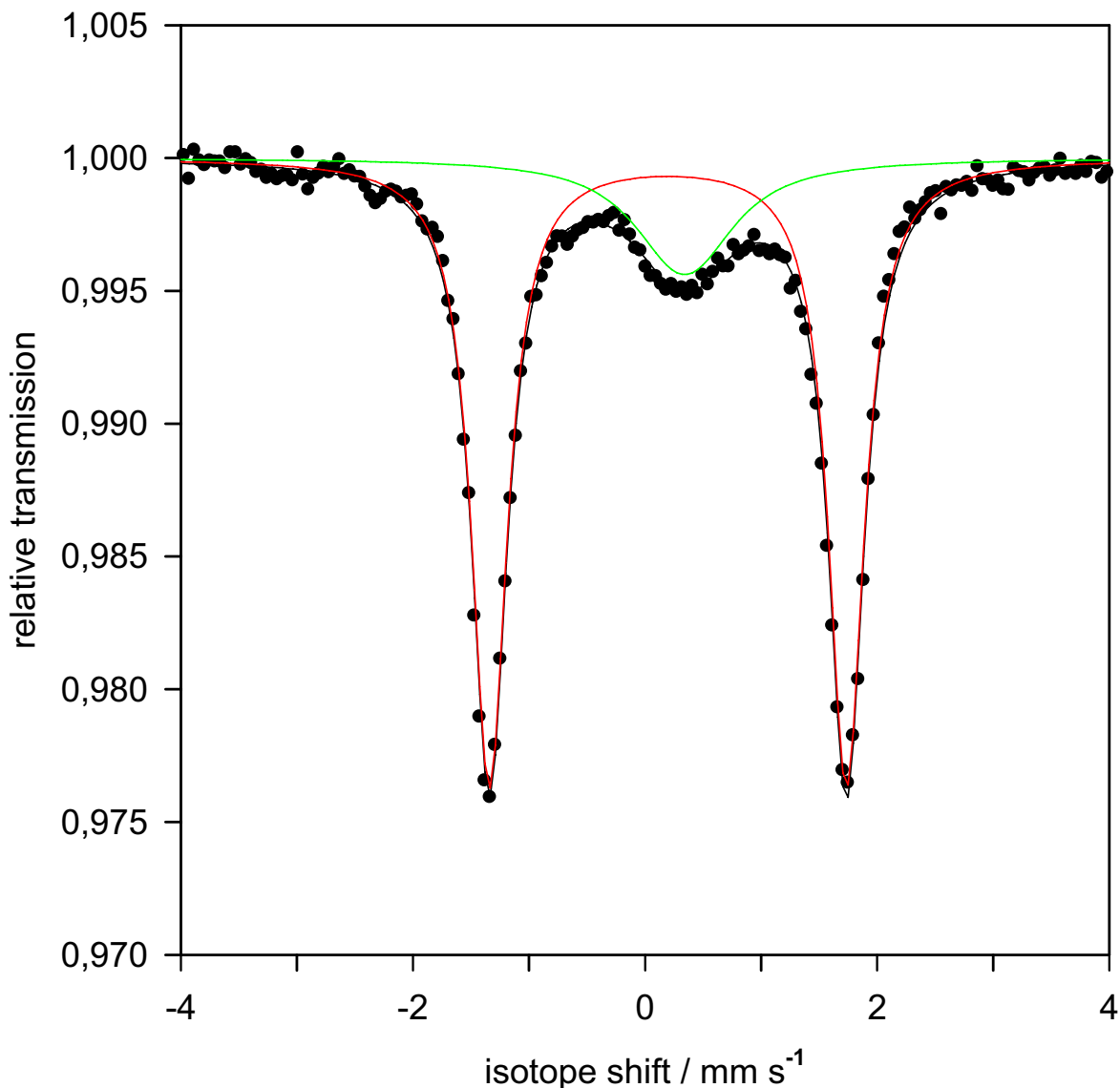


Abb. 32: Mössbaueruntersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-I; a) rote Linie 81% Intermediate-spin Komponente; b) grüne Linie 19% high-spin Komponente

Man erkennt zwei Komponenten und eine niedrige Isomerieverschiebung. Eine grosse Quadrupolaufspaltung für die Hauptkomponente zeigt zunächst Eisen(III) low-spin, was auf eine oktaedrische Feskörperkonformation schliessen lässt. Die zweite Komponente liegt mit Minoritätsanteil vor und enthält ebenfalls Eisen(III). Durch genauere Betrachtung (s.o.), konnte die ursprünglich als low-spin gedeutete Komponente dem Intermediate-spin Zustand zugeordnet werden. Die Quantifizierung ergab 81 % $S = 3/2$ und 19 % mit $S = 1/2$. Im folgenden Diagramm wird eine

Verbindung vorgestellt, bei der zwei Komponenten dominieren. Der Eisen(III)-Komplex des Liganden TAA-a zeigt zunächst die gleichen Eigenschaften wie Verbindung Fe(III)TAA-I. Dennoch sind im Mössbauerspektrum Unterschiede zu erkennen.

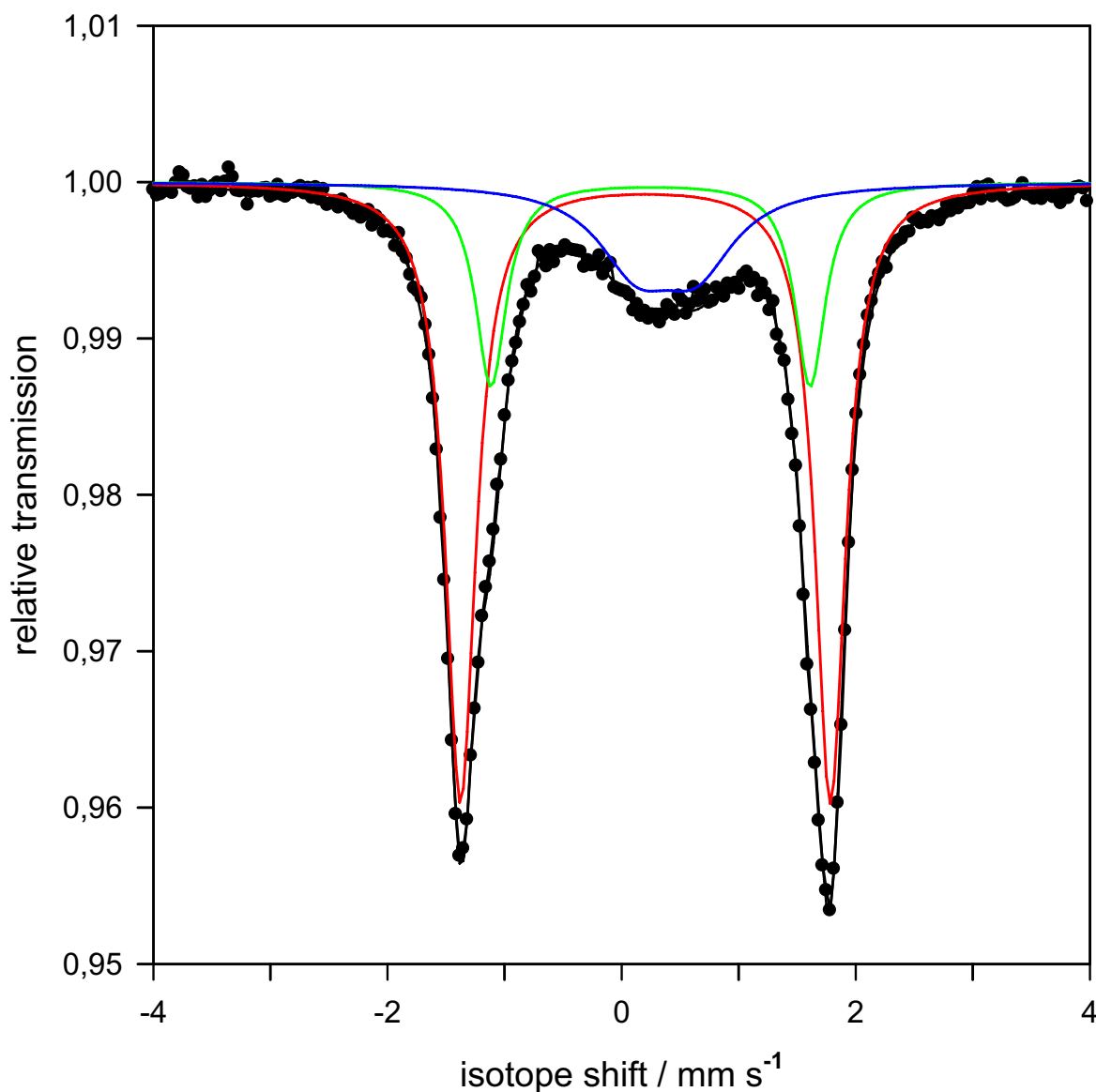


Abb. 33: Mössbaueruntersuchung der Verbindung Fe(III)TAA-a; a) rote Linie 61% Intermediate-spin Komponente; b) grüne Linie 20% low-spin oder intermediate-spin Komponente; c) blaue Linie 19% high-spin Komponente

Im Spektrum (Abb. 33) können zwei Intermediate-Komponenten $S = \frac{3}{2}$ mit 61 % und 20 % identifiziert werden. Zu letzterer kann keine eindeutige Aussage getroffen werden, so dass ein low-spin Anteil nicht ausgeschlossen werden kann. Der Rest besteht aus einer high-spin Komponente mit $S = \frac{5}{2}$.

Tabelle 7. Mössbauer Spektroskopiedaten bei 80 K (Fest)

Verbindung	$\delta / \text{mm s}^{-1}^a$	$\Delta E_Q / \text{mm s}^{-1}^b$	Spinzustand	Anteil [%]
Fe(III)TAA-a	0.20	3.16	Fe(III), $S = 3/2$	61
	0.25	2.73	Fe(III), $S = 1/2$ oder $3/2$	20
	0.38	0.51	Fe(III), $S = 5/2$	19
Fe(III)TAA-f	0.46	0.88	Fe(III), $S = 3/2$	94
	0.22	3.10	Fe(III), $S = 5/2$	6
Fe(III)TAA-l	0.20	3.08	Fe(III), $S = 3/2$	81
	0.34	0.25	Fe(III), $S = 1/2$	19
Fe(III)TAA-c	0.53	0.99	Fe(III), $S = 5/2$	46
	0.08	1.72	Fe(III), $S = 1/2$	22
	0.29	1.20	Fe(III), $S = 5/2$	21
	0.20	2.95	Fe(III), $S = 3/2$	11
Fe(III)TAA-d	0.46	0.67	Fe(III), $S = 5/2^c$	>95

^a Isomerie Verschiebung bezüglich α -Fe bei Raumtemperatur. ^b Quadrupolaufspaltung. ^c Spektrum ist verbreitert durch paramagnetische Relaxation. Das Aufspaltungsmuster war annähernd ein asymmetrisches Lorentz-Dublett.

Der energetische Grundzustand nativer Katalase beinhaltet ein Eisen(III)-Ion in der high-spin Konformation.^[95-97] Ist Eisen von dem „starken“ Liganden Sauerstoff koordiniert, so liegt die für Übergangsmetallionen bevorzugte oktaedrische Konfiguration im low-spin Zustand vor. Bei den vorgestellten Eisenkomplexen hat sich gezeigt, dass diese nur dann katalytisch aktiv werden, wenn der pentagonal koordinierte Komplex im Ausgangszustand als Intermediate-spin Verbindung vorliegt.^[94] Die Verbindung Fe(III)TAA-d wurde als high-spin Eisen(III)-Komplex identifiziert (siehe Abb. 29). Sie ist nach den Sauerstoffmessungen mit der Clark-Elektrode katalasemimetisch inaktiv. Sowohl der Iodid, als auch der Chlorid-koordinierte Komplex weisen dies Ergebnis auf. Präparative Variationen haben keinen Einfluss auf dieses Ergebnis. Der einzige Unterschied zu den aktiven Verbindungen besteht in den sperrigen Seitengruppen. Verbindung Fe(III)TAA-c ist unter den gleichen Bedingungen aktiv und die Mössbaueruntersuchung gibt ein Gemisch unterschiedlicher Komponenten wieder. Trotz eines Anteiles von 11 Prozent Intermediate-Komponente, weist der Komplex zufriedenstellende katalaseähnliche Aktivität auf. Die Zusammensetzung der Metallkomplexe ist von der Art der Synthese abhängig, da unterschiedliche Synthesewege unterschiedliche Zusammensetzungen ergeben. Nicht ganz auszuschliessen ist ein Einfluss der flexiblen Seitenketten, da ein Merkmal der magnetischen Messungen darin besteht, dass die elektronische Struktur (insbesondere die Quadrupolaufspaltung) von low-

und intermediate-spin Verbindungen empfindlich auf Symmetrieänderungen reagiert. Dies resultiert aus der starken Spin-Bahnkopplung im t_{2g} Set. Man bekommt also unterschiedliche Ligandenfelder. Der Eisenkomplex von *Hiller* (Fe(III)TAA-**a**), weist ebenfalls deutliche Aktivität auf. Der Komplex hat katalaseähnlich reagierende aktive Anteile, was sich experimentell bestätigt.

Die Frage ist nun, welcher Einfluss die unterschiedlichen Spinzustände begünstigt. Dabei sollen zunächst die methylysubstituierten Liganden wie TAA-**a'** unberücksichtigt bleiben, da bei deren Komplexen keine planare Konformation vorliegt. Die Ursache der unterschiedlichen Spinzustände ist über die Stärke der Ligandenfeldaufspaltung definiert. Ein weiterer Aspekt ist die Auswirkung der Substituenten auf das zentrale Ringsystem. Hierzu wurden unterschiedliche Substituenten in den 2, 3, 11 und 12 Positionen untersucht. Der Einfluss auf das zentrale Ringsystem wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie qualitativ nachgewiesen, fällt jedoch energetisch betrachtet sehr gering aus.

3.6.4 UV/Vis-Spektroskopische Gegenüberstellung

Da die Liganden durch das zentrale Ringsystem ein sehr charakteristisches Chromophor besitzen, konnten vergleichende Untersuchungen mit den analogen Eisenkomplexen vorgenommen werden. Die Konformationsunterschiede zwischen den methylysubstituierten Verbindungen des Typs TAA-a' und den planaren (in 6, 8, 15, 17 Position unsubstituierten) Verbindungen wurden von *Paschke et al.* untersucht und führten zu der Erkenntnis, dass die Sattelform der substituierten Verbindungen der katalaseähnlichen Aktivität abträglich ist.^[56] So zeigte sich, dass die methylysubstituierten Verbindungen ein einzelnes Maximum bei 345 nm ($\lg \varepsilon = 4.64$) haben, während sich bei den Verbindungen des unsubstituierten Typs zwei Doppelmaxima zeigen, die je nach elektronischer Beschaffenheit der Substituenten unterschiedliche Wellenlängen für die Absorptionsmaxima aufweisen. Je elektronenschiebender ein Substituent ist, desto weiter wird das zugehörige Maximum in den langwelligen Bereich verschoben.

Da im Gegensatz zu den Porphyrinsystemen bei den Tetraaza[14]annulenen keine vibronische Struktur vorliegt kann jedem Maximum ein Elektronenübergang zugeordnet werden. Zusätzlich wird dieser Befund durch die unterschiedlichen Abstände der Doppelmaxima belegt.^[98, 99] Im Vergleich mit den methylysubstituierten Verbindungen sind die Liganden dieses Typs nahezu planar. Ein weiterer Unterschied ist, dass die planaren Verbindungen über vier Maxima verfügen. Somit kann behauptet werden, dass die Elektronenübergänge konformationsabhängig sind. Durch frühere Arbeiten konnten hier Zuordnungen der Elektronenübergänge bei Tetraaza[14]annulenen vorgenommen werden.^[99]

Tabelle 8: Zuordnungen der Übergänge mit den UV/Vis-Spektren für die Verbindung TAA-a, 0.1 mM in CHCl_3

λ_{max} [nm]	ν [cm^{-1}]	Zuordnung
434	21550	${}^1\text{B}_u \leftarrow {}^1\text{A}_g (6b_g \rightarrow 7a_u)$
417	22940	${}^1\text{B}_u \leftarrow {}^1\text{A}_g (6a_u \rightarrow 8b_g)$
368	26320	${}^1\text{B}_u \leftarrow {}^1\text{A}_g (5b_g \rightarrow 7a_u)$
353	27930	${}^1\text{B}_u \leftarrow {}^1\text{A}_g (6b_g \rightarrow 8a_u)$

Darüber hinaus kann bei einer Gegenüberstellung von Komplex und Ligand mit der UV/Vis-Spektroskopie eine Löschung differenzierter Maxima bei den aktiven Verbindungen beobachtet werden. Bei den dargestellten Verbindungen erhält man UV/Vis-Spektren, die sich stark voneinander unterscheiden. Die Charakteristika sollen an drei Grenzfällen herausgearbeitet werden. So wurde jeweils ein Ligand und sein analoger Metallkomplex in einem Diagramm abgebildet. In Abbildung 34 sind deutlich die Unterschiede der Verbindung TAA-**c** verglichen mit Fe(III)TAA-**c** zu sehen.

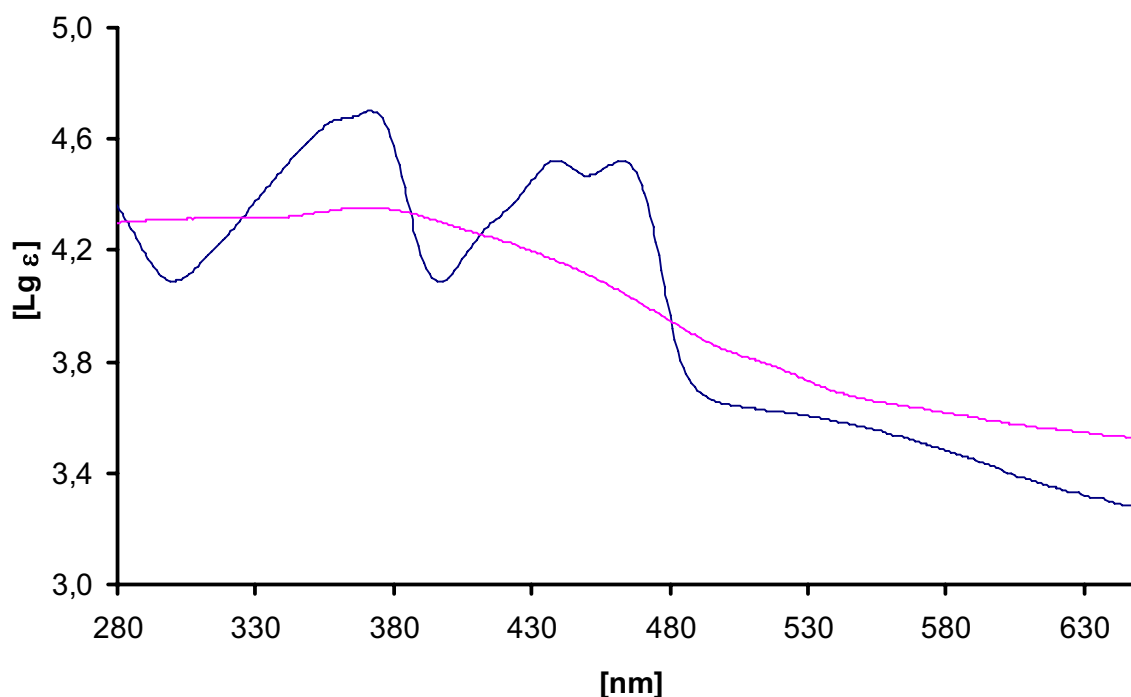


Abb. 34: Darstellung der UV/Vis-Spektren der Verbindungen TAA-**c** und Fe(III)TAA-**c** (20 μ M in Dimethylformamid)

Das Spektrum (blau) zeigt zwei für den Liganden charakteristische Doppelmaxima bei 361 und 374 nm sowie 441 und 464 nm. Das Spektrum des Komplexes (violett) zeigt hingegen nur ein Maximum bei 371 nm. Im Gegensatz zum Liganden der über ausgeprägte Doppelmaxima verfügt ist das Spektrum des Komplexes undifferenziert. Auch optisch unterscheiden sich die beiden Lösungen. Während die Ligandenlösung gelb gefärbt ist, hat man bei der analogen Komplexlösung eine dunkel getönte Probe.

Das nächste Beispiel in Abb. 35 zeigt dagegen kaum eine Veränderung der Absorptionsbanden des Chromophors.

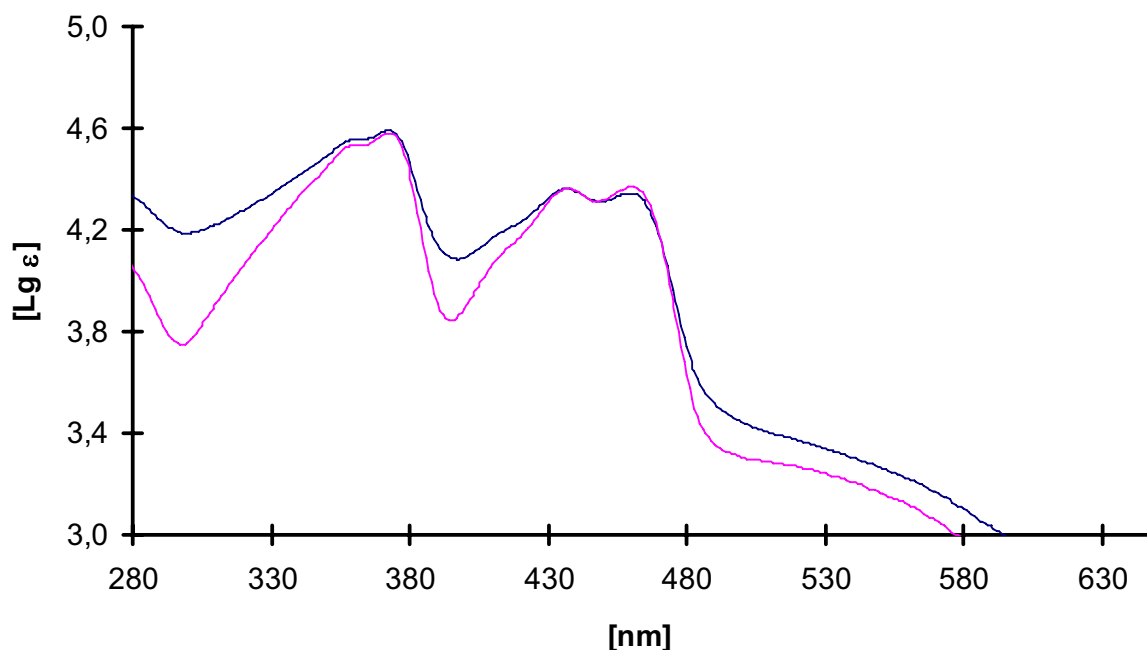


Abb. 35: Darstellung der UV/Vis-Spektren der Verbindungen TAA-**d** und Fe(III)TAA-**d** (20 μ M in Dimethylformamid)

Der Ligand TAA-**d** hier blau dargestellt weist ebenfalls ein typisches Doppelmaximum bei 361 nm und 374 nm sowie 441 nm und 464 nm auf und hat ebenfalls ein nahezu planares Gerüst (siehe Röntgenstruktur im Anhang). Die Maxima des Komplexes Fe(III)TAA-**d** sind mit denen des Liganden sowohl im langwelligen, als auch im kurzwelligen Bereich nahezu identisch. Beide Feststoffe sind braun bis schwarz. In DMF erhält man sowohl für Ligand und Komplex eine gefärbte Lösung.

Das nächste Beispiel geht aus dem literaturbekannten Liganden TAA-**a'** von *L'Eplattenier* hervor.^[68] Stellt man hier Komplex und Ligand einander gegenüber, so fallen sofort die Unterschiede auf.

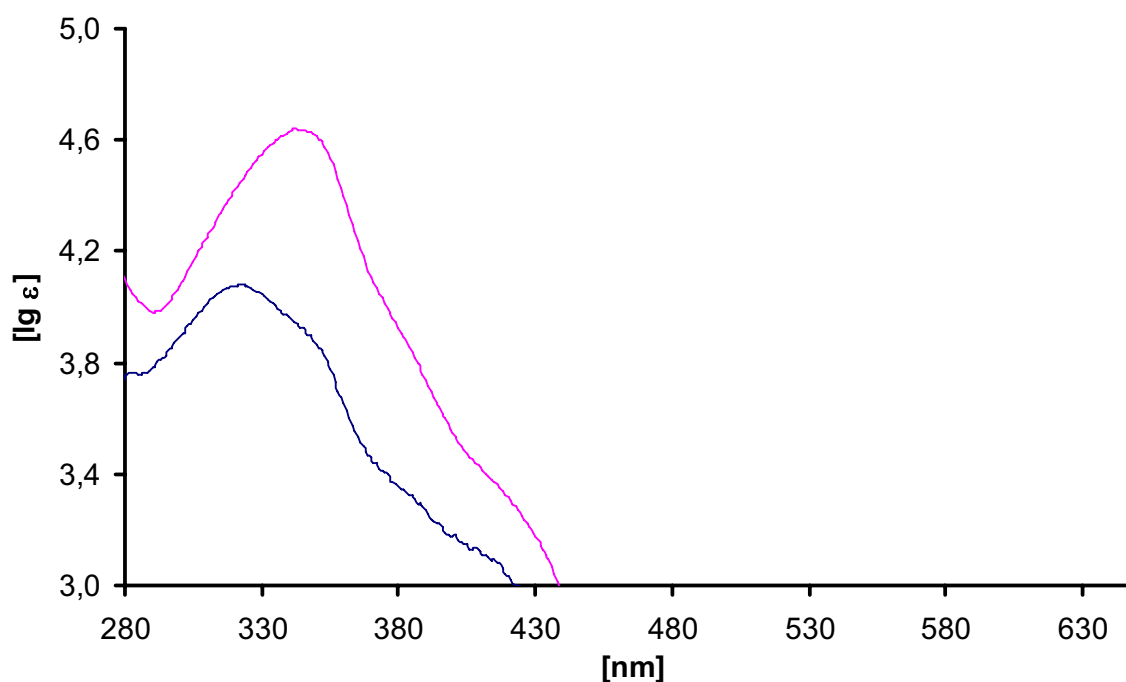


Abb. 36: Darstellung der UV-Vis-Spektren der Verbindungen Fe(III)TAA-a' und TAA-a' (20 μM in Dimethylformamid)

Das Spektrum zeigt für den Liganden (violett) ein Maximum bei 345 nm. Das Maximum des Eisen(III)-Komplexes (blau) ist weniger intensiv und zu einer niedrigeren Wellenlänge verschoben (325 nm). Ebenso gibt es einen farblichen Unterschied zu den beiden vorangehenden Beispielen. Der Komplex liegt nicht als schwarzer Feststoff vor, sondern hellbraun. In Lösung sind sowohl Ligand als auch der Komplex gelb gefärbt.

Die darüber hinaus untersuchten Komplexe und Liganden entsprechen stets einem dieser drei Beispiele.

Die folgende Tabelle 9 vermittelt einen Überblick zu den untersuchten Verbindungen.

Tab. 9: UV/Vis-spektroskopische Daten der TAA-Liganden und Komplexe (20 μ M in DMF): TAA-a' und Fe(III)TAA-a' entsprechen der in 6,8,15,17 Position methylsubstituierten Variante der Templatsynthese.

Verbindung	$\lambda_{\max.1}$ (lg ϵ)	$\lambda_{\max.2}$ (lg ϵ)	$\lambda_{\max.3}$ (lg ϵ)	$\lambda_{\max.4}$ (lg ϵ)	$\lambda_1-\lambda_2$	$\lambda_3-\lambda_4$
TAA-a	356 (4.29)	369 (4.40)	414 (4.06)	463 (4.02)	13	49
TAA-a'	345 (4.36)	-	-	-	-	-
Fe(III)TAA-a'	325 (4.07)	-	-	-	-	-
TAA-f	357 (4.47)	370 (4.47)	453 (4.31)	478 (4.30)	13	25
TAA-f'	340 (4.36)					
TAA-d	361 (4.53)	373 (4.58)	437 (4.36)	460 (4.37)	12	23
Fe(III)TAA-d	361 (4.56)	373 (4.59)	437 (4.36)	460 (4.34)	12	23
TAA-c	360 (4.67)	372 (4.70)	439 (4.52)	463 (4.52)	12	24
Fe(III)TAA-c	-	371 (4.53)	-	-	-	-
TAA-g	358 (4.71)	370 (4.75)	439 (4.57)	464 (4.58)	12	25
Fe(III)TAA-g	-	374 (4.55)	440 (4.32)	465 (4.22)	-	25
TAA-e	361 (4.39)	372 (4.49)	440 (4.21)	465 (4.19)	11	25
Fe(III)TAA-e	361 (4.41)	375 (4.49)	435 (4.21)	456 (4.16)	14	21

3.7 Untersuchung des hydroxylsubstituierten Liganden TAA-b und seiner Komplexe

3.7.1 UV/Vis-spektroskopische Untersuchung zur Eisen(II)-Komplexierung des TAA-b Liganden

Der Ligand TAA-**b** hat einige Eigenschaften, auf die in diesem Kapitel gesondert eingegangen wird. Neben seiner potenziellen antioxidativen Wirkung sind noch weitere Wechselwirkungen der reaktiven Gruppen dieser Verbindung von Interesse. So liegt es nahe diesen gut wasserlöslichen Makrozyklus spektroskopisch auf seine Komplexierbarkeit zu untersuchen. Ein Eisen(III)-Komplex dieser Verbindung wurde nie in hoher Reinheit dargestellt, so dass die durchgeführten Untersuchungen von begrenzter Aussagekraft sind (1.5proz. Abweichung der Eisenanalyse). Jedoch gelang es den Eisen(II)-Komplex reproduzierbar darzustellen. Dieser ist darüber hinaus erstaunlich stabil. So konnte nach wochenlanger Sauerstoffkontamination die Feststellung gemacht werden, dass immer noch die ursprüngliche Verbindung vorlag (Farbreaktion und ESR-spektroskopisch). Um nun herauszufinden wie und unter welchen Umständen das Eisen vom Liganden TAA-**b** komplexiert wird, wurde eine 100 μM Eisen(II)-Salz Lösung in DMF frisch angesetzt. Anschließend wurde der Ligand TAA-**b** in 25 μM Konzentration zugegeben. Als Antioxidationsmittel wurde im Überschuss Ascorbinsäure zugefügt. Die Probe wurde bei 200-600 nm spektroskopiert um zu sehen, ob das charakteristische Absorptionsmuster des Liganden verschwindet. Die Messungen wurden bei 37 °C durchgeführt. Eine Blindprobe ohne $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ diente als Vergleich.

Im folgenden Diagramm (Abb. 37) ist der Ligand TAA-**b** über einen Zeitraum von drei Stunden bei 37 °C spektroskopiert worden. Ligand und $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ lagen im Konzentrationsverhältnis 1:4 vor.

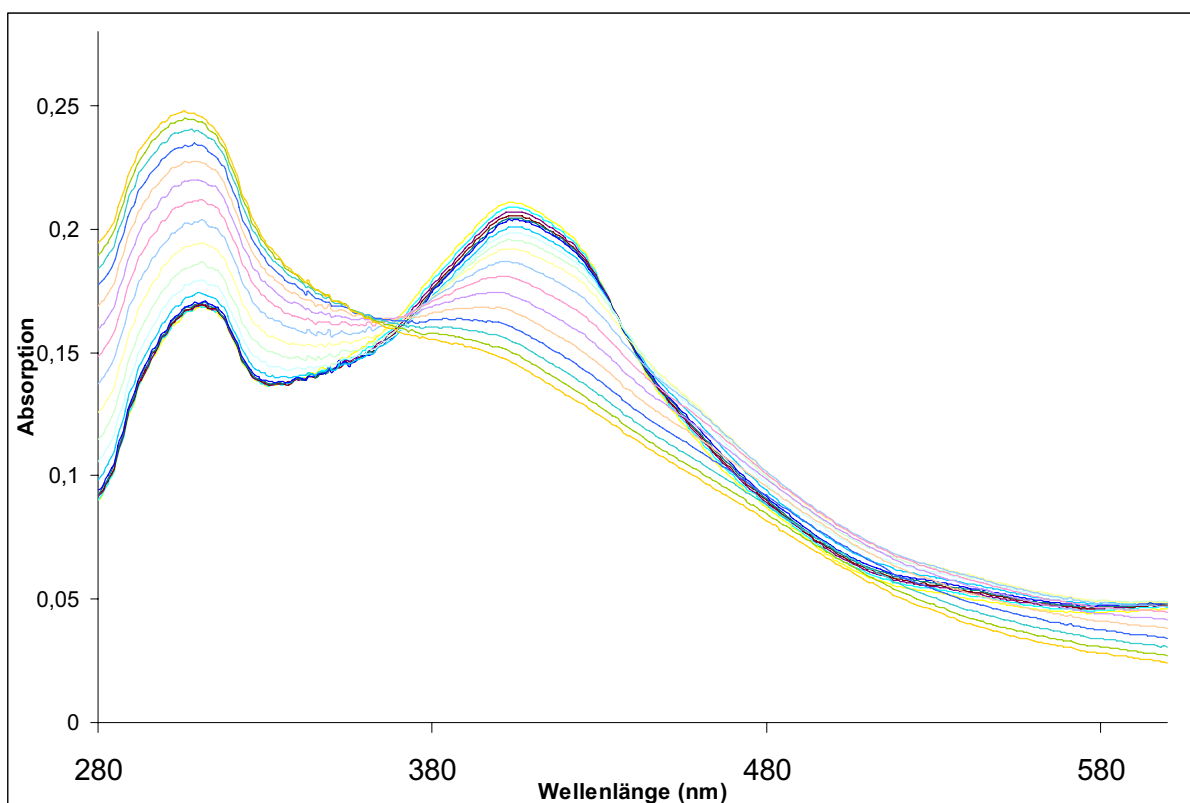


Abb. 37: Spektroskopische Untersuchung Von TAA-b in DMF (25 μ M) mit $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ bei 37 $^\circ\text{C}$. Als Zuschlag dient Ascorbinsäure (100 μ M). Dauer der Gesamtmessung 3h

Man erhält bei dieser Messung zunächst zwei Maxima $\lambda_{\text{max}1} = 306 \text{ nm}$ und eines bei $\lambda_{\text{max}2} = 403 \text{ nm}$. Das erste Maximum wird intensiver, während das zweite innerhalb von drei Stunden fast vollständig verschwindet. Um Reproduzierbarkeit zu gewährleisten wurde die Messreihe wiederholt. Man erhielt exakt das gleiche Ergebnis. Das erste Spektrum dieser Messreihen wurde direkt nach der Zugabe des Liganden aufgenommen. Das zweite nach vier Minuten. Nach einer Stunde wurde die Messfrequenz auf 15 Minuten erhöht.

Man erkennt zu Beginn der Messungen zunächst das Ligandenabsorptionsspektrum (Abb. 37, blaue Bande), auch wenn geringfügige Unterschiede vorliegen, die aus dem Ascorbinsäure *Zuschlag* stammen. Nach drei Stunden ist das Maximum bei $\lambda = 403 \text{ nm}$ nahezu verschwunden. Es wurde beobachtet, dass die Abnahme dieser Bande von einer Zunahme der Absorption bei $\lambda = 306 \text{ nm}$ begleitet wird mit einem Isosbestischen Punkt bei 385 nm. Der Isosbestische Punkt sagt aus, dass die Bildung eines Produktes direkt aus dem Zerfall einer Verbindung hervorgeht. Die Möglichkeit einer Eisenkomplexierung über die Hydroxygruppen wird durch literaturbekannte Vergleichsspektren ausgeschlossen. Hier hat sich gezeigt, dass der klassische Eisennachweis ebenfalls mit Hydroxyverbindungen durchgeführt wurde.

Als Beispiele sollen hier neben Salicylsäure und Acetessigsäureethylester vor allem das Brenzkatechin dienen. Der Farbumschlag bei einem positiven Nachweis erfolgt nach Rot.^[87] Da die daraus folgende Absorption liegt bei 700-750 nm. Die Absorption der vorliegenden Messung liegt nicht in diesem Bereich, was einen Hinweis darauf liefert, dass Eisen in der Kavität und nicht über die Hydroxygruppen komplexiert wurde.

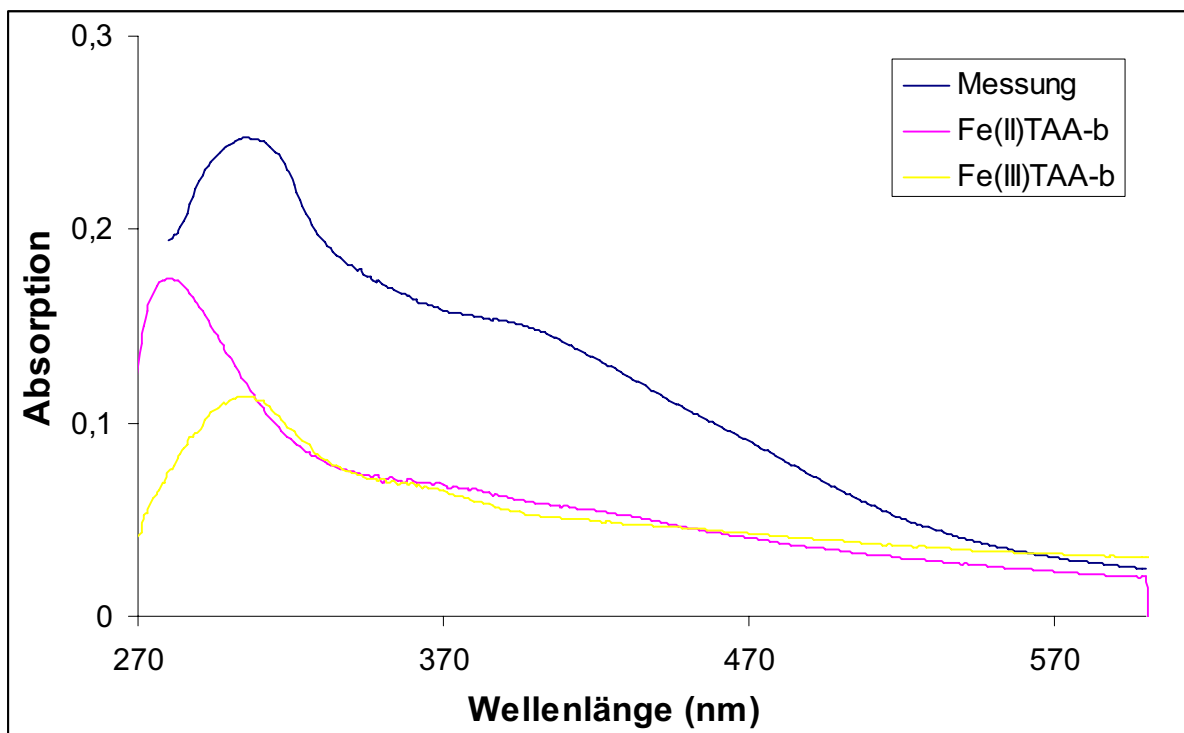


Abb. 38: UV/Vis-spektroskopischer Vergleich von a) Fe(II)TAA-b 25 μ M in DMF b) Fe(III)TAA-b 25 μ M in DMF c) Verbindung aus vorliegender Messung nach 3h (\approx 25 μ M in THF incl. Ascorbinsäure (100 μ M) und $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ bei 37 °C.

In Abbildung 38 wurden die Einzelspektren miteinander verglichen. Die blaue Linie gibt das letzte Spektrum aus der vorliegenden Messreihe wieder. Man erhält ein deutliches Maximum bei 306 nm. Es wurde erwartet, dass der analoge Eisen(II)-Komplex entsteht, daher wurde die Verbindung Fe(II)TAA-b separat als Vergleich aufgenommen (violette Linie). Das Maximum liegt jedoch bei 281 nm und unterscheidet sich deutlich von dem Messwert der in-vitro Darstellung (blau). Vergleicht man nun mit dem Spektrum des analogen Eisen(III)-Komplexes Fe(III)TAA-b (gelb), so sieht man, dass sein Absorptionsmaximum bei 306 nm mit dem aus der Messreihe erhaltenen identisch ist. Trotz unterschiedlicher Intensitäten weisen beide Spektren eine auffallende Ähnlichkeit auf. Bemerkenswert ist auch, dass trotz der Ascorbinsäure die Möglichkeit der Eisen(III)-Komplexbildung nicht

ausgeschlossen werden kann, was auf komplizierte intramolekulare Prozesse schliessen lässt.

3.8.2 Antioxidative Wirkung des Tetrahydroxyliganden TAA-b

Phenole und ihre Derivate sind in der Lage als Phenoxyle eine radikalische Zwischenstufe zu stabilisieren. Die Verbindung TAA-b verfügt über vier Hydroxygruppen an den äusseren Aromaten. Daher lag es nahe, sie mit bekannten Antioxidantien zu vergleichen. Die UV/Vis-Spektroskopie bietet hier einen schnellen Zugang zu verlässlichen Werten. So wurde zur Messung das bewährte 2,2-Diphenyl-1-pikrylhydrazyl (DPPH) eingesetzt. Da es selbst als Radikal vorliegt, konnte es der antioxidativen Wirkung der Tetrahydroxyverbindung gegenübergestellt werden. Dazu wurde der Abbau des DPPH in Gegenwart von dem Liganden (TAA-b) spektroskopisch untersucht und der IC_{50} -Wert ermittelt.

Der IC_{50} -Wert gibt die Konzentration des Inhibitors (in diesem Falle TAA-b) an, die nötig ist, um das relativ stabile Radikal DPPH in-vitro zu blockieren. Dabei wird die Konzentration gemessen, bei der die Aktivität der Verbindung um 50 Prozent abgenommen hat. Dieser wiederum wurde mit anderen Antioxidantien verglichen, wobei sich herausstellte, dass er zwar über dem unten abgebildeten PAMAM liegt, allerdings nicht mit Verbindungen wie Trolox, oder Catechin-Derivaten konkurrieren kann.^[100, 101]

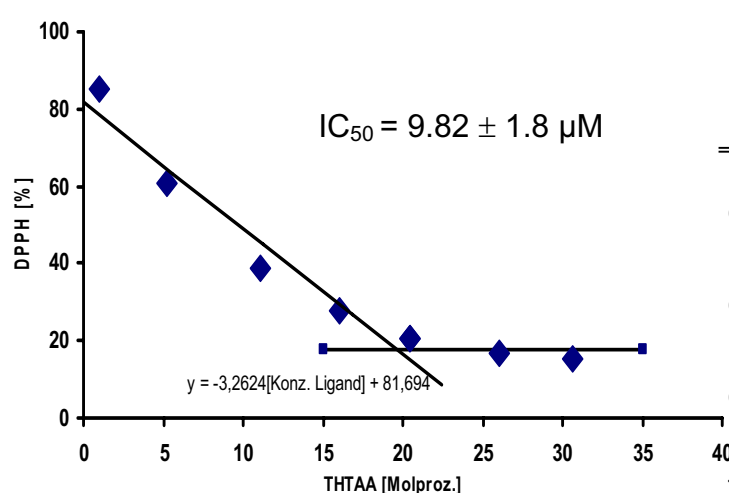


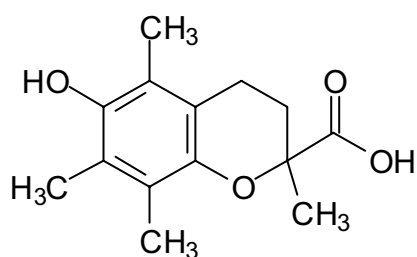
Abb. 39: Extrapolation des IC_{50} -Wertes von TAA-d mit DPPH.

Tab. 10: IC_{50} -Werte der aufgeführten Antioxidantien

Fe-Chelator	$IC_{50} [\mu\text{M}]^*$
Catechin-PAMAM	5.5 ± 0.4
Catechin-PAA	44.0 ± 3.8
Catechin	14.1 ± 1.2
Trolox	24.8 ± 2.4

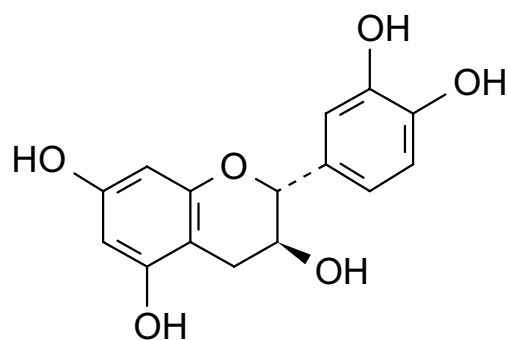
PAMAM = Polyamidoamine (Dendrimere)

PAA = Polyasparaginsäure



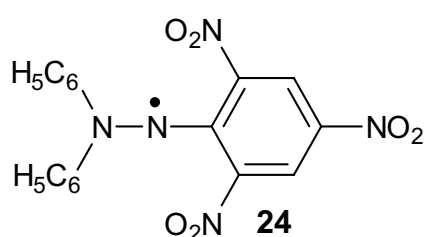
22

6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure (Trolox)



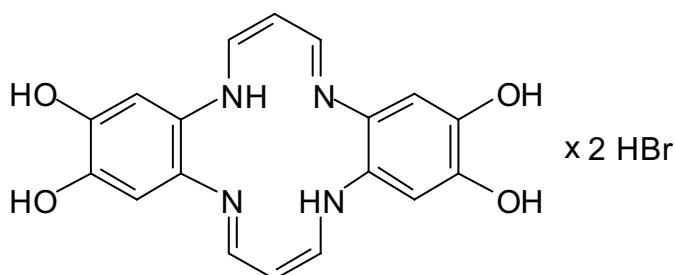
23

3',4',5,7-Flavanpentol, 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-chroman-3,5,7-triol (Catechin)



24

2,2-Diphenyl-1-pikrylhydrazyl (DPPH)

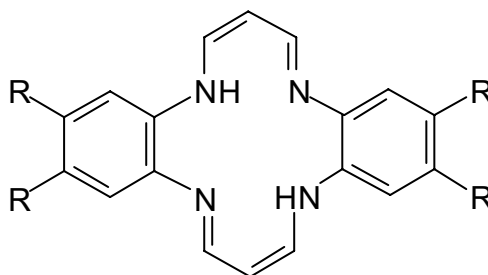


Tetrahydroxytetraaza[14]annulen (TAA-b)

Man erkennt, dass die antioxidative Wirkung im Vergleich zu literaturbekannten Verbindungen mit einem IC_{50} Wert von 9.82 im Mittelfeld liegt. Die Messung wurde mit DPPH durchgeführt, da sich diese Verbindung in der Literatur zur Vergleichsmessung für Antioxidantien bewährt hatte.^[102]

4 Zusammenfassung

Die Synthese neuer Tetraaza[14]annulene und deren Eisenkomplexierungen werden in dieser Arbeit beschrieben. Die Substituenten der Makrozyklen wurden in Hinblick auf elektronischen Einfluss und Polarität des Gesamtmoleküls ausgesucht. Eine Reihe von Eisenchelatoren und Katalasemimetika konnten so erfolgreich synthetisiert und charakterisiert werden.



Tab. 11: dargestellte Tetraaza[14]annulene

	R		R
TAA-a	H	TAA-e*	Cl
TAA-b*	—OH	TAA-g*	—OCH ₃
TAA-c*	—OC ₂ H ₄ OCH ₃	TAA-i	—OCOOCH ₃
TAA-d*	—OCH ₂ COOC(CH ₃) ₃	TAA-j	—OCOCH ₃

*Wurde als Fe(II) bzw. Fe(III)-Komplex im Rahmen dieser Arbeit dargestellt. TAA-j konnte nur im „NMR-Masstab“ hergestellt werden. TAA-a ist als Fe(II)-Komplex Literaturbekannt.

Die Liganden wurden allesamt als Chelatoren im cytosolischen Milieu konzipiert, indem sie überschüssiges Eisen absorbieren sollten, um anschließend katalasemimetisch aktiv zu werden.

Die Synthese beschränkt sich weitgehend auf die Zyklisierung der Diamine aus Tabelle 1 mit Propinal. Als besonders problematisch hatte sich zu Beginn der Synthesen die begrenzte Auswahl der Lösemittel erwiesen. Durch eine alternative Propinalsynthese konnte das Lösemittel variiert werden, so dass Synthese- und Trennprobleme minimiert wurden. Alle Verbindungen die zur Komplexierung vorgesehen waren, konnten mit einer Ausbeute von mindestens 25 Prozent hergestellt werden. Die Schwierigkeiten, welche im Zuge der Synthese durch die reaktiven Gruppen des Aromaten auftauchten, wurden durch den Einsatz von

Schutzgruppen vermieden. Besonders problematisch war es, störende Begleitprodukte zu beseitigen. Eine chromatographische Trennung war daher meistens notwendig. Die erhaltenen Liganden konnten reproduzierbar zu den analogen Eisen(III)-Komplexen umgesetzt werden, was zuvor nur begrenzt oder überhaupt nicht möglich war. Die Untersuchungen der unterschiedlichen Derivate zeigte, dass der erhoffte Einfluss der Alkoxygruppen auf die katalytische Aktivität nur minimal ist.

Die maximalen Sauerstoffausbeuten lagen bei 250 μM H_2O_2 Konzentration durchweg um 80 %. Die Reaktionsgeschwindigkeiten lagen dagegen zwischen 2000 und 5000 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Diese Ergebnisse sind stark abhängig von der Komplexkonzentration. So kommt es bei 3-5 μM Katalysatorkonzentration zur maximalen Sauerstoffausbeute, die nur noch durch Sekundärreaktionen beeinflusst wird.*

Verbindungen, die katalaseartige Aktivität aufweisen, verfügen alle über ein Eisen(III)-Zentrum, das im Festkörper die intermediate-spin Konfiguration aufweist. Höchstwahrscheinlich liegt es daher im wässrigen Medium oktaedrisch koordiniert und somit als low-spin Komponente vor. Alle Verbindungen dieses Typs weisen in Abhängigkeit von der Synthesemethode unterschiedliche Anteile an high-, low- und intermediate-Spinzustand auf. Die Verbindung Fe(III)TAA-**d** verhält sich hierzu jedoch widersprüchlich. Es ist trotz unterschiedlicher Darstellungswege zu keinerlei katalytischer Aktivität gekommen. Die untersuchte Komponente zeigte fast ausschliesslich high-spin Charakter. Der einzige strukturelle Unterschied zu den aktiven Komplexen liegt darin, dass hier die Alkoxy-Seitenketten wesentlich grösser und sterisch sehr anspruchsvoll sind. Ein massgeblicher Einfluss auf die Aktivität kann daher ab einer gewissen Substituentengrösse nicht ausgeschlossen werden.

Die Wasserlöslichkeit konnte nicht wesentlich erhöht werden, so dass die Verbindungen auch weiterhin in DMSO vorgelöst werden müssen, um sie anschliessend im Phosphatpuffersystem aufnehmen zu können. Eine Ausnahme stellt die hydroxylsubstituierte Verbindung TAA-**b** sowie ihre analogen Eisenkomplexe dar. Der aufwendig dargestellte Ligand liegt als Hydrobromid vor und ist sehr gut wasserlöslich. Er komplexiert Eisen bei 37 °C in DMF und ist durch seine Hydroxygruppen ein Antioxidans ($\text{IC}_{50} = 9.8$). Eine katalasemimetische Aktivität konnte bei 5-10 μM Konzentration des Eisen(III)-Komplexes nicht nachgewiesen werden, da sie sich wahrscheinlich durch die Hydroxygruppen selbst inaktiviert.

*Die Messungen wurden im AK-Sustmann in Zusammenarbeit mit Fr. Kerstin Antepoth durchgeführt.

Ihr UV/Vis-Spektrum zeigt darüber hinaus die typischen Merkmale einer *aktiven* Verbindung. Zum besseren Verständnis der Funktionsweise von Katalasemimetika wurden magnetische Messungen durchgeführt. Die Messungen am Feststoff zeigten, dass die Komplexe mit katalaseähnlicher Aktivität alle über eine Intermediate-spin Komponente verfügen. In Lösung hingegen ist der low-spin Zustand des Eisenzentrums als aktive Ausgangsbasis nachgewiesen worden. Dies deckt sich durchaus mit den Vorhersagen, die durch die Ligandenfeldtheorie getroffen werden können, da Eisen im Festkörper fünffach und in Lösung vorzugsweise sechsfach koordiniert. Die inaktiven Verbindungen hingegen weisen hauptsächlich die high-spin Komponente auf.

Eine genauere Auskunft sollte die Röntgenspektroskopie liefern. Es wurden eine Vielzahl von Verbindungen zur Kristallisation in unterschiedlichen Lösemittelgemischen angesetzt. In keinem Fall konnte ein Eisenkomplex für eine Röntgenstrukturanalyse aufbereitet werden. Allerdings war es gelungen eine Röntgenstruktur des Liganden TAA-d zu erhalten (siehe Anhang).

Es deuten alle Experimente darauf hin, dass die Aktivität hauptsächlich von der Zusammensetzung der Komplexe abhängt. So kann nach den vorliegenden Sauerstoffmessungen den unterschiedlichen Seitenketten – mit Ausnahme des *tert* Butylesters - kaum ein Einfluss auf die Aktivität zugesprochen werden. Die magnetischen Messungen zeigen zudem, dass meist Gemische aus high-, low- und intermediate-spin Komplexen vorliegen. Die Mischungsverhältnisse sind jedoch stark von der präparativen vorgehensweise abhängig, weswegen es bei Messungen zweier unterschiedlicher Chargen derselben Verbindung zu abweichenden Werten bei den Sauerstoffmessungen mit der Clark-Elektrode kommen kann.^[90]

5 Ausblick

Die weitere Entwicklung von Katalasemimetika ist abhängig von ihrem Anforderungsprofil. Funktionen der Primär, Sekundär und Tertiärstruktur der Proteine müssen über eine Derivatisierung des Stammsystems induziert werden, da die hohe Umsatzgeschwindigkeit ($4.5 \cdot 10^6$ U/s) im wesentlichen nicht vom aktiven Zentrum, sondern von den umgebenden Aminosäuren verursacht wird.^[53, 57]

So hängt die Wasserlöslichkeit nativer Systeme stark von den Proteinstrukturen ab, welche die prosthetische Gruppe umgeben. Diese Funktion wird bei den 14-gliedrigen Tetraazaannulenen vom Sauerstoff in den Seitenketten übernommen. Allerdings liegen die Löslichkeiten im wässrigen Milieu innerhalb mikromolarer Konzentrationen. Diese sind zwar physiologisch relevant, doch müssen die Verbindungen (bis auf eine Ausnahme) in DMSO beziehungsweise DMF vorgelöst werden. Durch zusätzliche polare Gruppen kann die Dielektrizitätskonstante erhöht werden. Die Proteinseitenketten der Porphyrine bieten Schutz vor Alterungseffekten (Autooxidation über Vinylseitenketten bei Protoporphyrin IX), so dass bei den kürzlich hergestellten Mimetika über zusätzliche stabilisierende Substituenten der Makrozyklen nachgedacht wird, um die TON heraufzusetzen. An mehreren sinnvollen Positionen kann der Grundkörper derivatisiert werden.

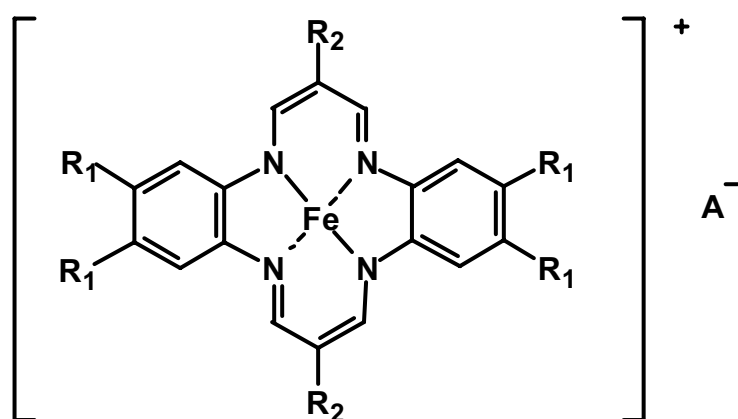


Abb. 38: Mögliche Derivatisierungen von Tetraaza[14]annulenen.

Die Position R_2 kann auch mit Amiden oder Carbonsäurederivaten versehen werden. Diese können weiter umgesetzt werden, um in Analogie zum nativen System eine fünfte Koordinationsstelle zu erhalten.^[103] Eine ähnliche Verbindung wurde bereits von *S. Autzen* im Zusammenhang mit Superoxiddismutasemimetika beschrieben.^[35]

Darüber hinaus können so auch Lacunarverbindungen dargestellt werden, welche ein weites Spektrum an Synthesevariationen bieten.^[21, 63, 104]

Spezielle Ester in der Position R₁ können innerhalb der Zelle durch Esterase gespalten werden, was letztendlich zu einer Akkumulation im Zellinnern führt.

Da die meisten Tetraaza[14]annulene sehr unpolar sind, bietet sich zur weiteren Untersuchung die Tetrahydroxyverbindung (TAA-**b**) an. Von Interesse ist das Komplexierungsverhalten unter vergleichsweise milden Bedingungen. Erste Untersuchungen des Liganden mit Eisen(II)salzen und Ascorbat waren im DMF-Lösung sehr vielversprechend. Eine Messreihe im wässrigen Milieu könnte mit Hilfe von Quenchern stattfinden, ausserdem können Ligand wie seine analogen Eisenkomplexe auch direkt spektroskopiert werden. Eine hohe Konzentration im wässrigen Milieu hat ausserdem den Vorteil, dass man präzisere Untersuchungen mit der ESR-Spektroskopie vornehmen kann. Darüber hinaus wäre eine Untersuchung angebracht, um die Komplexierung von Eisen unterschiedlicher Oxidationsstufen zu quantifizieren, da der Ligand TAA-**b** über *harte* und *weiche* Chelatoren verfügt. Erste Untersuchungen mit der Sauerstoffelektrode waren, negativ, doch gibt es Hinweise, dass es zu einer konzentrationsbedingten, intermolekularen Inaktivierung der Verbindung Fe(III)TAA-**b** kam, die mit der antioxidativen Funktion der Hydroxygruppen einhergehen.

Röntgenkristallografische Untersuchungen wurden bisher nicht durchgeführt, da keine geeigneten Kristalle gezüchtet werden konnten. Mit Hilfe der Pulverdiffraktometrie könnte dieses Problem umgangen werden, womit eine weitere Untersuchungsmöglichkeit zur Verfügung stünde.

6 Experimenteller Teil

6.1 Instrumentelle Analytik

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor der Universität Essen mit einem Elemental Analyser Model 1110 CHNS-O der Firma Carlo Erba-Instruments durchgeführt. Die quantitative Bestimmung von Eisen erfolgte ebenfalls dort mittels Atomabsorptionsspektroskopie durch ein Gerät der Firma Unicam Modell 939.

ESR-Spektren

Die ESR-Spektren wurden mit dem Spektrometer ESP 300 E der Firma Bruker aufgenommen. Die Messungen der ESR-Spektren bei tiefen Temperaturen erfolgten an polykristallinen Pulvern oder gefrorenen Lösungen.

Kernresonanz-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-Spektren (500 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (125 MHz) wurden mit dem Gerät DRX-500 (AVANCE) der Firma Bruker gemessen.

Die ^1H -NMR-Spektren (200 MHz) wurden mit dem Gerät Gemini-200 der Firma Varian gemessen.

Massenspektrometrie

Die Spektrenaufnahme erfolgte mit einem Sektorfeld-Massenspektrometer Fisons ProSpec 3000. Als Betriebsart wurde *EI* (Elektronenstossionisation, 70 eV) sowie FAB (Fast Atom Bombardment) bei Direkteinlass gewählt. Die Ionenquelltemperatur betrug 250 °C und der Druck 10^{-7} hPa. Die Ionisationsquelle in Form einer Elektronenstrahlung wies eine Energie von 70 eV auf. Weitere Massenspektren wurden mit dem ESI-MS Gerät Bio TOF II der Firma Bruker (Boston, USA) angefertigt.

Sauerstoffmessung

Zur quantitativen Sauerstoff-Messung kam eine Clark-Elektrode DW1 mit der control Box CB1-D3 der Firma Hansatech zum Einsatz. Die Messdaten wurden Digital

erfasst. Als Steuerungs- und Auswerte-Programm wurde DigiS[®] verwendet, indem ein spezielles Blockschaltbild konzipiert wurde.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte unter 200 °C wurden mit dem Gerät 510 der Firma Büchi bestimmt. Die Schmelzpunkte über 200 °C wurden unter Verwendung eines Mikroskop-Heiztisches (Reichert Thermovar) bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

⁵⁷Fe Mössbauer-Spektroskopie

Die Messungen der Mössbauer-Spektren wurden mit dem *alternating constant-acceleration spectrometer* durchgeführt. Die minimale Vorschubgeschwindigkeit betrug 0.24 mm s⁻¹ (halbe Höhe zu voller Breite). Die Temperatur wurde durch einen *Oxford Instruments Variox cryostat* reguliert. Isomerie shifts wurden auf Eisen bei 300 K bezogen. Die Messungen wurden am MPI in Mülheim durchgeführt.

Magnetische Suszeptibilitätsmessungen

SQUID-Susceptometer (Quantum Design) 1.0 T, 1.9 K – 290 K

Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalytische Untersuchungen wurden im Institut für Anorganische Chemie an der Universität Duisburg-Essen durchgeführt. Die dabei verwendeten Geräte umfassten ein Vierkreisdefraktometer (SMART V. 5.049, Molybdän Röntgenröhre: λ (K $_{\alpha}$) = 71.069 pm).

UV/Vis-Spektroskopie

Die UV/Vis-Spektren wurden standardmässig mit dem Gerät Cary 300 Bio der Firma Varian gemessen.

6.2 Trocknung der Lösungsmittel^[105]

Die Trocknung der Lösungsmittel fand immer unter einer Argon Schutzgasatmosphäre statt.

Acetonitril

Acetonitril wurde erst über Phosphorpentoxid und dann über Natriumhydrid jeweils zehn Stunden bei Rückfluss gerührt, destilliert und anschließend durch Filtrieren über basischem und neutralem Aluminiumoxid gereinigt. Anschließend erfolgte die Feintrocknung durch zehnstündiges Rühren bei Rückfluss über Calciumhydrid und darauf folgender Destillation.

Diethylether

Diethylether wurde mit Natrium so lange bei Rückfluss gerührt, bis der zugesetzte farblose Indikator *p*-Phenylbenzophenon das violettfarbene Ketylradikalanion bildete. Anschließend wurde der trockene Diethylether destilliert.

Dimethylformamid

Dimethylformamid wurde destilliert und über neutralem Aluminiumoxid filtriert.

Dimethylsulfoxid

Dimethylsulfoxid wurde zwei Stunden über Calciumhydrid bei Rückfluss gerührt und anschließend destilliert.

Ethanol

Ethanol wurde mit 7.0 g Natrium je Liter versetzt, und nach Zugabe von 27.5 g Phthalsäurediethylester eine Stunde bei Rückfluss gerührt, und danach destilliert.

Methanol

Methanol wurde mit Magnesiumspänen versetzt, bei Rückfluss gerührt und destilliert.

Tetrahydrofuran

Tetrahydrofuran (s. Diethylether)

Toluol

Toluol (s. Diethylether)

Die anschließende Lagerung der getrockneten Lösungsmittel fand unter Schutzgas und über ausgeheiztem Molekularsieb geeigneter Porengrösse statt.

Die verwendeten sauerstofffreien Lösungsmittel wurden durch das 15 minütige Einleiten von Argon 5.0 (Reinheit 99.999 %) erhalten

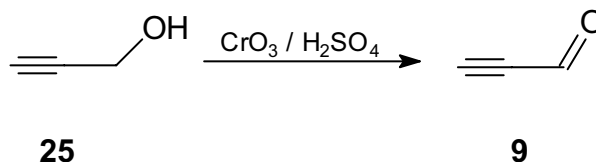
6.3 Probenvorbereitung für die Sauerstoffmessung mit einer Clark-Elektrode

Zur Messung der Sauerstoffkonzentrationen, nach Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit den untersuchten Komplexen, wird der Sauerstoffpartialdruck in wässrigen Lösungen polarografisch mit einer Clark-Elektrode ermittelt. Die Elektrode muss täglich neu präpariert und kalibriert werden. Zunächst erfolgt die Reinigung der Elektrodenoberfläche durch Polieren mit Aluminiumoxid-Paste. Danach wird ein Tropfen 1.5 M Kaliumchlorid-Lösung auf die Platin-Kathode aufgetragen und ein passend zugeschnittenes, saugfähiges Papierstückchen, das als Träger der Elektrolytbrücke dient, aufgelegt. Danach wird die ebenfalls zugeschnittene Teflonmembran über dem Papier fixiert und mit einem O-Ring unter Zuhilfenahme eines Applikators festgestanzt. Anschließend wird die Anodenmulde mit der KCl-Elektrolyt-Lösung befüllt und die Reaktionskammer zusammengebaut. Die Differenz zwischen dem Sauerstoff-Nullwert wird durch Verwendung einer Natriumdithionit-Lösung ermittelt. Dazu werden in die Reaktionskammer 500 µL bidestilliertes Wasser gefüllt und eine Spatelspitze Natriumdithionit (fest) unter Rühren zugegeben, um im Wasser vorhandenen Sauerstoff zu Sulfit und Sulfat umzusetzen. Nach vollständigem Sauerstoffverbrauch wird der Nullwert manuell am Gerät eingestellt. Die zur Normierung der Elektrode gewählten Wasserstoffperoxid-Konzentrationen betragen 100 µM, 200 µM, 300 µM, 400 µM und 500 µM. Hierfür wird in 1.00 mL (Endvolumen) Phosphatpuffer die jeweilige H₂O₂-Menge pipettiert und nach Erreichen eines konstanten Ausgangssignals 1.00 µL Rinderleberkatalase zugegeben und damit die vollständige Umsetzung des eingesetzten H₂O₂ in definierte Mengen Sauerstoff und Wasser initiiert. Die Messungen werden alle bei 25 °C durchgeführt.

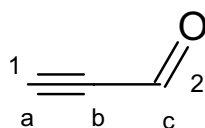
Das Potenzial der Wasserstoffperoxid-Zersetzung unter Sauerstoffentwicklung, der auf ihre katalasemimetischen Eigenschaften zu untersuchenden Verbindungen wird dann durch Zusatz aliquoter Mengen einer 1.00 mM Stamm-Lösung des jeweiligen Komplexes in Puffer bei einem pH = 7.2 (Phosphat-Puffer /DMSO (99:1)) gemessen. Das Gesamtvolumen der Reaktionslösung beträgt jeweils 1.00 mL. Die Durchführung der Messungen mit den Eisen(III)-Komplexen erfolgt analog der Kalibrierung, durch Vorlage definierter Mengen Wasserstoffperoxid in Phosphatpuffer und Zugabe bekannter Mengen Katalysator-Lösung unter Rühren.

6.4 Darstellung der Ausgangsprodukte

6.4.1 Darstellung von Propinal^[106]



In einer Rückflussapparatur mit Vierhalskolben, Tropftrichter, Innenthermometer, Einleitungsrohr und KPG-Rührer wurden 240 mL Wasser vorgelegt. Hierzu wurden unter Eiskühlung 112.1 g (2.00 mol) Propin-1-ol (**25**) vorsichtig zugetropft. Anschließend wurden 335 mL einer 65proz. Schwefelsäure bei 0-5 °C zugetropft. Der Innendruck wurde nun auf 70 mbar reduziert. Unter Beibehaltung des Druckes wurde nun über eine Kapillare Stickstoff im konstanten Strom in das Reaktionsgemisch eingeleitet. Der entweichende Gasstrom wurde in eine Serie von drei Kühlfallen überführt. Im Anschluss wurde langsam eine Lösung aus 135 mL 98proz. Schwefelsäure; 400 mL Wasser und 219.0 g (2.20 mol) Chromtrioxid über einen Zeitraum von 3-4 Stunden zugetropft. Der Druck wurde stetig bis auf 35 mbar vermindert. Nach erfolgter Zugabe wurde langsam auf Zimmertemperatur erwärmt. Hiernach wurde eine Stunde weiter Stickstoff durchgeleitet, wobei die erste Kühlfalle (-18 °C) das unerwünschte Wasser abfängt, während die folgenden zwei bis drei Kühlfallen (-78 °C) das Produkt enthalten. Die Ausbeute betrug 38.4 g (0.71 mol, 35 %, Lit.: 35-41 % Propinal^[106]). Charakterisierung des Produktes:



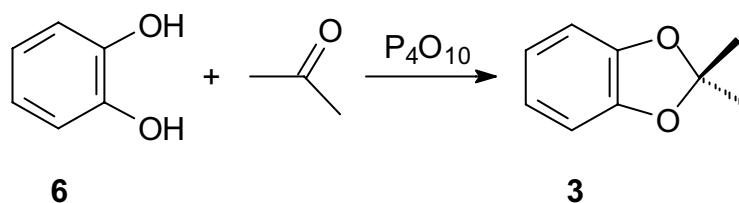
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 9.10 (s, 1 H, 2-H); 3.52 (s, 1 H, 1-H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

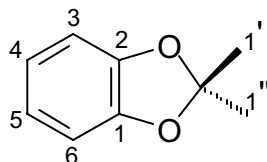
δ [ppm]= 176.58 (c); 82.93 (a); 81.34 (b);

6.4.2 Darstellung von 2,2-Dimethyl-1,3-benzdioxol^[72]



In einer Rückflussapparatur wurden 39.7 g (0.36 mol) Brenzkatechin in 40 mL Aceton vorgelegt und auf 60 °C erhitzt. Anschließend wurden innerhalb von 15 Minuten 64.0 g (0.44 mol) Phosphorpentoxid portionsweise zugegeben. Die Temperatur sollte unterhalb des Siedepunktes bleiben. Nach einer Stunde bei 60 °C und anschließendem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das Gemisch eine Stunde gelagert, bis sich ein tiefroter, hochviskoser Niederschlag abgesetzt hatte. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und fraktionierend destilliert (Sdp. 182 °C)
Ausbeute: 29.5 g (0.15 mol) 2,2-Dimethyl-1,3-benzdioxol (57 %)

Charakterisierung



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] : 6.76 (m, 4H, H-3, H-4, H-5, H-6) ,
1.67 (s, 6H, H-1', H-1'')

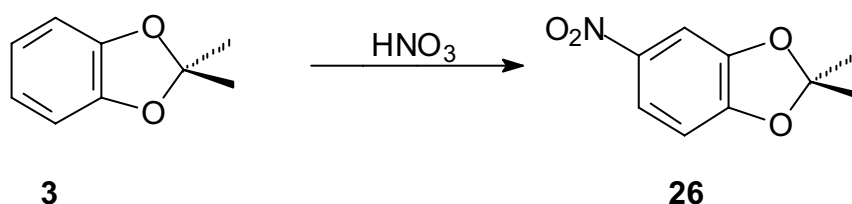
¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 147.3 (C-1, C-2) , 121.0 (C-4, C-5), 117.4 (C-2'), 108.9 (C-3, C-6), 26.3 (C-1', C-1'')

¹³C-NMR DEPT-135 (125.7 MHz, CDCl₃):

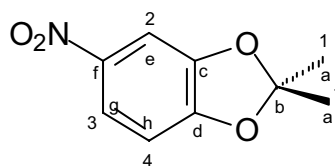
δ [ppm] = 121.0 (C-4, C-5), 108.9 (C-3, C-6), 26.3 (C-1', C-1'')

6.4.3 Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-benzdioxol^[72]



Innerhalb einer Stunde wurden zu einer Lösung aus 134 mL 34proz. Salpetersäure unter starken Rühren 20.0 g (0.13 mol) 2,2-Dimethyl-1,3-benzdioxol zugegeben. Dabei sollte ein Temperaturbereich von 25 – 30 °C eingehalten werden. Anschließend wurde zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende Feststoff wurde filtriert, im Vakuum getrocknet und danach aus Ethanol umkristallisiert (Schmp. 91 °C). Die Ausbeute betrug 24.2 g (0.12 mol) 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-benzdioxol (93 %).

Charakterisierung:



Elementaranalyse

C₉H₉NO₄ (195.2)

Berechnet: C 55.39 H 4.65 N 7.18

Gefunden: C 55.19 H 4.68 N 7.16

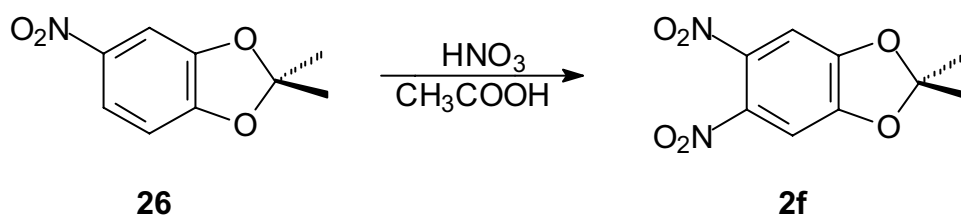
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 1.71 (s, 6 H, 1-H); 6.75 (d, ³J {3-H, 4-H} = 8.5 Hz, 1 H, 3-H); 7.56 (d, ⁴J {2-H, 4-H} = 2.6 Hz, 1 H, 2-H); 7.83 (dd, ³J {4-H, 3-H} = 8.6 Hz, ⁴J {4-H, 2-H} = 2.3 Hz, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

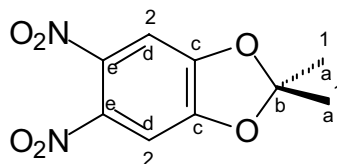
δ [ppm]= 25.89 (a); 104.29 (e); 107.30 (h); 119.43 (g); 121.18 (b); 142.39 (f); 147.81 (c); 152.94 (d)

6.4.4 Darstellung von 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-1,3-benzdioxol^[72]



Zu einer Mischung von 40.0 mL 100proz. Salpetersäure und 20.0 mL Eissessig wurden portionsweise unter starkem Rühren 10.0 g (51.3 mmol) 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-benzdioxol gegeben. Dabei wurde die Temperatur des Reaktionsgemischs durch Eiskühlung zwischen drei und zehn Grad Celsius gehalten. Anschließend wurde bei dieser Temperatur weitere drei Stunden gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch in 200 mL Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wurde rasch filtriert, mit etwas Eiswasser gewaschen, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert (Schmp. 159 °C). Die Ausbeute betrug 6.72 g (28.0 mmol) 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-benzdioxol (55 %)

Charakterisierung:



Elementaranalyse

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$ (240.2)

Berechnet: C 45.01 H 3.36 N 11.66

Gefunden: C 44.78 H 3.26 N 11.83

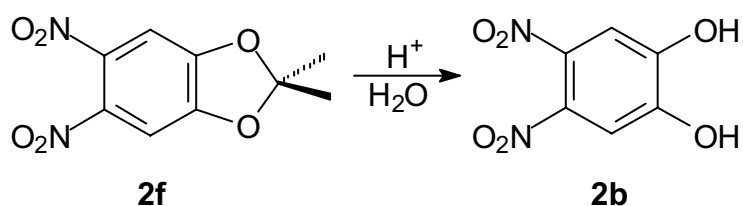
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 1.76 (s, 6 H, 1-H); 7.19 (s, 2 H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

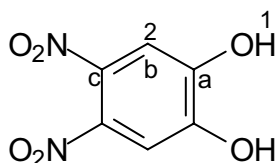
δ [ppm]= 25.91 (a); 104.73 (d); 123.98 (b); 138.35 (e); 150.04 (c)

6.4.5 Darstellung von 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol^[72]



In einer Rückflussapparatur wurden 23.3 g (97.0 mmol) 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-1,3-benzodioxol mit 50.0 mL $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{konz.})}$ vorgelegt und eine Stunde gerührt. Danach wurde das Gemisch auf 500 mL Eiswasser gegeben, und weitere vier Stunden gerührt. Die wässrige Phase wurde durch eine kontinuierliche flüssig/flüssig Extraktion mit Diethylether bis zur Farblosigkeit extrahiert. Anschließend wurde die Etherphase über MgSO_4 getrocknet. Der Diethylether wurde destillativ entfernt. Man erhielt einen gelben Feststoff, der in THF umkristallisiert wird (Schmp. 168 °C). Die Ausbeute betrug 16.2 g (81.0 mmol) 4,5-Dinitro-1,2-benzdiol (83.5 %).

Charakterisierung



Elementaranalyse

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ (200.11)

Berechnet: C 36.01 H 2.02 N 14.00

Gefunden: C 35.98 H 2.11 N 13.73

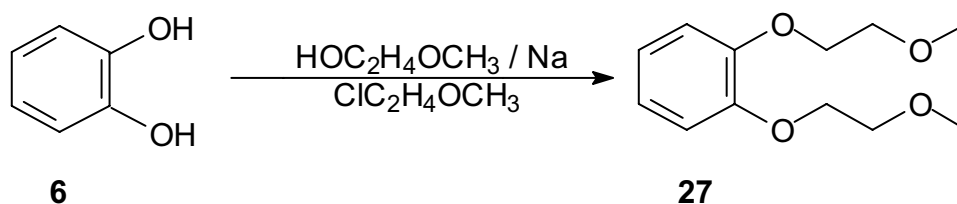
¹H-NMR (500 MHz, d_6 -Aceton):

δ [ppm]= 7.49 (s, 2H, 2-H); 10.04 (s, 2H, 1-H)

¹³C-NMR (125 MHz, d_6 -Aceton):

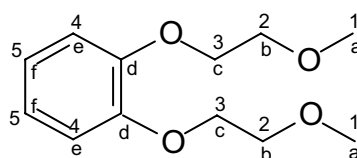
δ [ppm]= 111.60 (b); 136.12 (c); 148.91 (a)

6.4.6 Darstellung von 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol^[107]



Es wurden 240 mL 2-Methoxyethanol vorgelegt. Nach Zugabe von 16.0 g (0.70 mol) Natrium erhitzte man das Gemisch auf 120 °C. In der Hitze fügte man 32.0 g (0.30 mol) Brenzkatechin hinzu. Die Suspension wurde nun über den Zeitraum von einer Stunde mit 68.4 g (0.70 mol) 2-Methoxyethylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nun über einen Zeitraum von 6-7 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das entstandene NaCl wurde abfiltriert und das Filtrat destillativ gereinigt (Sdp. 158 °C/1.2kPa). Die Ausbeute betrug 48.6 g (0.21 mol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol (72%).

Charakterisierung:



MS-Molmassenfeinbestimmung (70 eV)

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Berechnet: 226.1205 amu

Gefunden: 226.1201 amu

Abweichung: 1.8 ppm

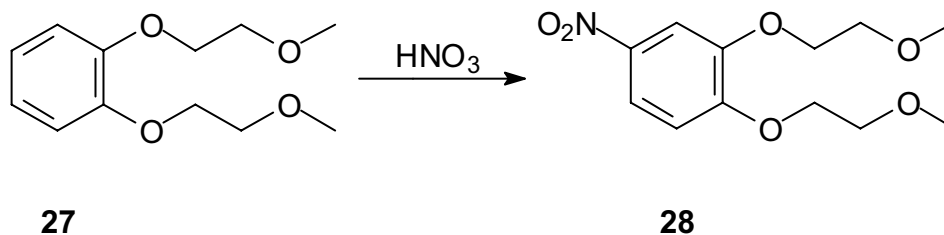
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.40 (s, 6 H, 1-H); 3.70 – 3.73 (m, 4 H, 2-H); 4.10 (m, 4 H, 3-H);
6.86 – 6.91 (m, 4 H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

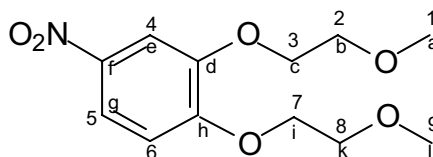
δ [ppm] = 58.83 (a); 68.57 (c); 70.83 (b); 114.85 (f); 121.43 (e); 148.84 (d)

6.4.7 Darstellung von 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitrobenzol^[108]



Zu einer Lösung von 14.0 mL 90proz. Salpetersäure in 50.0 mL Eisessig wurde bei einer Temperatur von 0-10 °C unter starkem Rühren innerhalb von zwei Stunden eine Lösung von 22.6 g (0.1 mol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol in 50 mL Eisessig zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zwei Stunden ohne Kühlung gerührt und danach in 600 mL Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, getrocknet und anschließend aus Ethanol umkristallisiert (Schmp. 54 °C). Die Ausbeute betrug 26.7 g (98.4 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitrobenzol (98 %).

Charakterisierung:



Elementaranalyse

C₁₂H₁₇NO₆ (271.3)

Berechnet: C 53.13 H 6.32 N 5.16

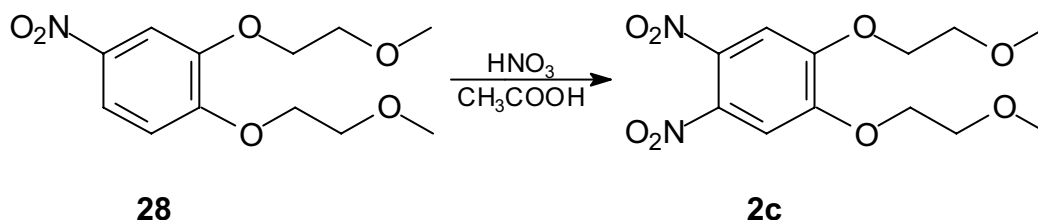
Gefunden: C 52.94 H 6.29 N 5.18

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

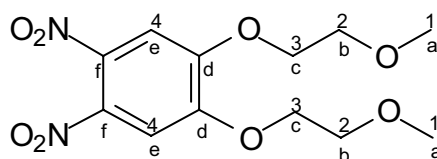
δ [ppm]= 3.43 (s, 3 H, 1-H); 3.44 (s, 3 H, 9-H); 3.77 – 3.80 (m, 4 H, 2-H, 8-H); 4.19 – 4.23 (m, 4 H, 3-H, 7-H); 6.92 (d, ³J {6-H, 5-H} = 8.9 Hz, 1 H, 6-H); 7.76 (d, ⁴J {4-H, 5-H} = 2.6 Hz, 1 H, 4-H); 7.86 (dd, ³J {5-H, 6-H} = 8.9 Hz, ⁴J {5-H, 4-H} = 2.6 Hz, 1 H, 5-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 59.27, 59.33 (a, l); 68.89, 68.98 (c, j); 70.62, 70.67 (b, k); 108.82 (e);
111.83 (h); 118.04 (g); 141.49 (f); 148.46 (d); 154.42 (i)

6.4.8 Darstellung von 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-dinitrobenzol^[72]

Zu einer Mischung von 35.0 mL 100proz. Salpetersäure und 18.0 mL Eissessig wurden portionsweise unter starkem Rühren 12.1 g (25.6 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitrobenzol gegeben. Dabei wurde die Temperatur der Reaktionslösung durch Eiskühlung bei 3 - 10 °C gehalten. Anschließend wurde bei dieser Kühlung weitere drei Stunden gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch in 100 mL Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wurde rasch filtriert, mit etwas Eiswasser gewaschen, getrocknet und danach aus Ethanol umkristallisiert (Schmp. 84 °C). Die Ausbeute betrug 11.1 g (35.0 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-dinitrobenzol (78 %).

Charakterisierung:**Elementaranalyse**

C₁₂H₁₆N₂O₈ (316.3)

Berechnet: C 45.57 H 5.09 N 8.85

Gefunden: C 45.67 H 5.02 N 8.56

MS-Molmassenfeinbestimmung (70 eV)

$C_{12}H_{16}N_2O_8$

Berechnet: 316.0907 amu

Gefunden: 316.0905 amu

Abweichung: 0.5 ppm

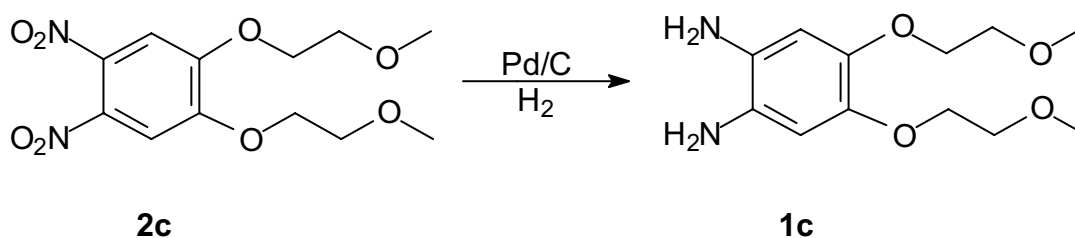
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm]= 3.43 (s, 6 H, 1-H); 3.78 – 3.80 (m, 4 H, 2-H); 4.25 – 4.27 (m, 4 H, 3 – H);
7.40 (s, 2 H, 4-H)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

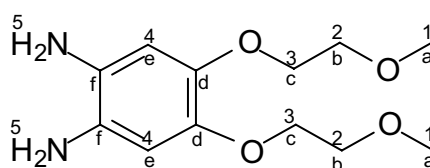
δ [ppm]= 59.33 (a); 69.68, 70.49 (b – c); 108.91 (e); 136.70 (f); 151.60 (d)

6.4.9 Darstellung von 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diaminobenzol^[109]



Es wurden 3.72 g (11.8 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-dinitrobenzol zusammen mit 0.75 g Pd/C-Katalysator (10proz.) in 60 mL entgastem THF gelöst. In einer Druckgasapparatur wurde nun bei zehn Bar Wasserstoffdruck 72h reduziert. Der Katalysator wurde unter Schutzgas über Silicagel abfiltriert. Anschließend wurde das Lösemittel mittels Kondensation entfernt. Man erhielt einen farblosen, sauerstoffempfindlichen Feststoff. Die Ausbeute betrug 2.50 g (9.75 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diaminobenzol (83 %)

Charakterisierung:



Elementaranalyse

C₁₂H₂₀N₂O₄ (256.3)

Berechnet: C 56.24 H 7.86 N 10.93

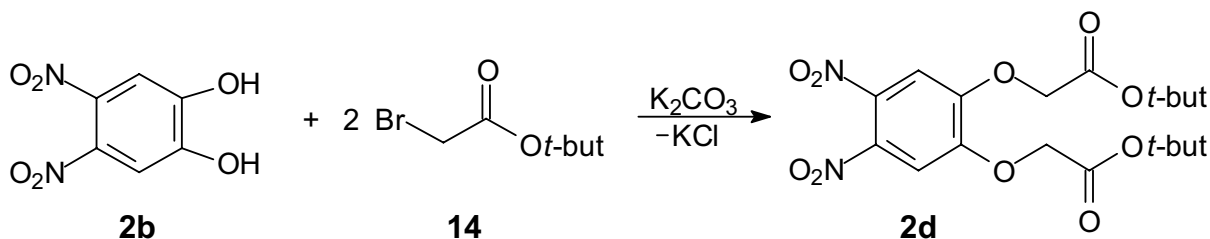
Gefunden: C 56.54 H 7.66 N 10.64

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 3.19 (br, 4 H, 5-H); 3.41 (s, 6 H, 1-H); 3.66 – 3.68 (m, 4 H, 2-H); 4.03 – 4.05 (m, 4 H, 3-H); 6.40 (s, 2 H, 4-H)

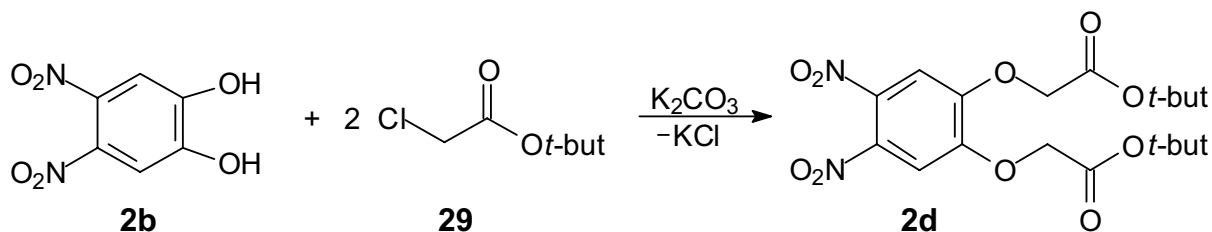
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 59.05 (a); 70.26, 71.35 (b - c); 107.66 (e); 129.11 (f); 143.14 (d)

6.4.10 Darstellung von 4,5-Dinitro-1,2-acetoxyessigsäure-*tert*-butylester

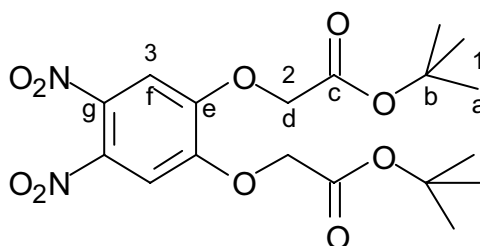
Es wurden 4.4 g (22.0 mmol) 4,5-Dinitro-1,2-benzdiol in 50 mL Aceton_(abs.) gelöst. Hierzu wurde unter stetigem Rühren 6.8 g (49.0 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Nach Zugabe von 12.0 g (62.0 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester wurde unter Rückfluss erhitzt. Nach vier Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur abgekühlt und im Anschluss mit 150 mL Wasser versetzt. Aceton und Bromessigsäure-*tert*-butylester wurden destillativ aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Es blieb eine gelbe, hochviskose Flüssigkeit zurück, die nach Abkühlen auf Zimmertemperatur erstarrte. Der Feststoff wurde mit wenig Diethylether gewaschen. Zurück bleibt ein hellgelber feinkristalliner Feststoff (Schmp. 125 °C). Die Ausbeute betrug 8.72 g (20.0 mmol) 1,2-Dinitro-4,5-acetoxyessigsäure-*tert*-butylester (92 %)

Eine Variante dieser Reaktion wurde mit Chloressigsäure-*tert*-butylester durchgeführt. Die praktische Durchführung und die Stöchiometrie waren identisch.



Ausbeute: 5.44 g (12.5 mmol) 1,2-Dinitro-4,5-phenylendioxyessigsäure-*tert*-butylester (57 %)

Charakterisierung:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 7.68 (s, 2H, 3-H), 4.97 (s, 4H, 2-H), 1.47 (s, 18H, 1-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 206.1 (c), 167.4 (e), 151.7 (g), 111.1 (f), 83.1 (b), 67.3 (d), 28.1 (a)

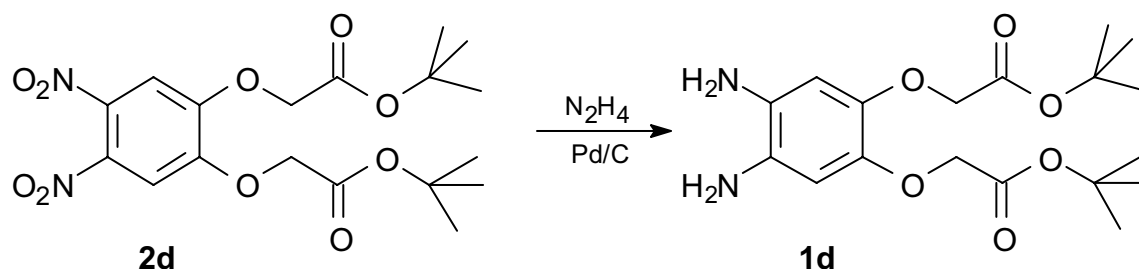
Elementaranalyse

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10}$ (428.4)

Berechnet: C 50.47 H 5.65 N 6.54

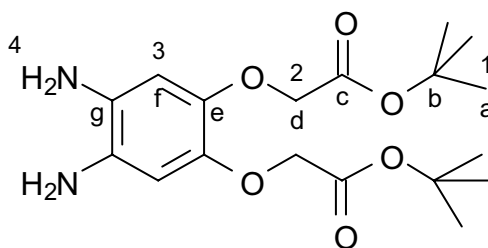
Gefunden: C 50.30 H 5.36 N 6.79

6.4.11 Darstellung von 4,5-Diamino-1,2-acetoxyessigsäure-*tert*-butylester^[anal.109]



Es wurden 10.0 g (23.3 mmol) der Dinitroverbindung zusammen mit 1.0 g Katalysator (Pd/C; 10proz.) in 80 mL THF vorgelegt. Die Lösung wurde bei 8.0 bar Wasserstoff im Autoklaven umgesetzt. Nach vier bis fünf Tagen wurde über Aktivkohle filtriert (Argonatmosphäre). Das Lösemittel wurde mittels Kondensation entfernt. Es blieb ein graubrauner Feststoff zurück. Die Reinheit beträgt nach NMR-Spektroskopischen Untersuchungen mindestens 99 Prozent. Die Ausbeute betrug 7.2 g (19.5 mmol) 1,2-Diamino-4,5-acetoxyessigsäure-*tert*-butyl-ester (84.4 %).

Charakterisierung



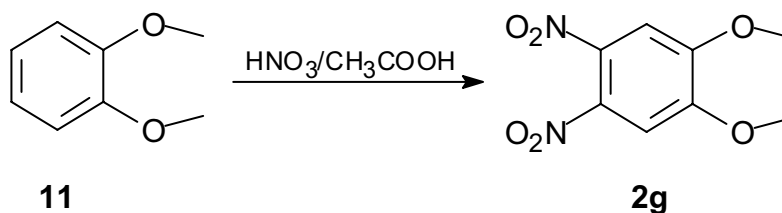
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 6.47 (s, 2H, 3-H) , 4.48 (s, 4H, 2-H), 2.45 (s, 4H, 4-H), 1.48 (s, 18H, 1-H)

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃):

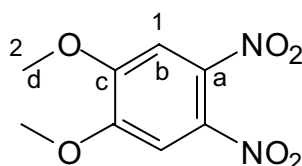
δ [ppm] = 168.9 (c), 142.3 (e), 129.17 (g), 107.6 (f), 82.0 (b), 68.6 (d), 28.1 (a)

6.4.12 Synthese von 4,5-Dinitro-1,2-dimethoxybenzol^[110]



Das Dinitroveratrol wurde von *Jaeger et al.* erstmals identifiziert und hier nach einer modifizierten Methode von *G. de Sloof* dargestellt.^[96] Es wurden 170 mL Nitriersäure (100 mL 2.38 mol rauchende Salpetersäure und 70 mL 1.32 mol Eisessig) bei 0 °C im Dreihalskolben vorgelegt. Portionsweise wurde nun im Zeitraum von 15 Minuten 25.3 g (0.18 mol) 1,2-Dimethoxybenzol zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde bei 0 °C 45 Minuten weitergerührt. Anschließend wurde die Lösung in 100 mL Eiswasser gegeben und der gelbe Niederschlag zügig filtriert, getrocknet und in Ethanol umkristallisiert (Schmp. 130-132 °C). Die Ausbeute betrug 39.2 g (0.17 mol) 4,5-Dinitro-1,2-dimethoxybenzol (94 %).

Charakterisierung



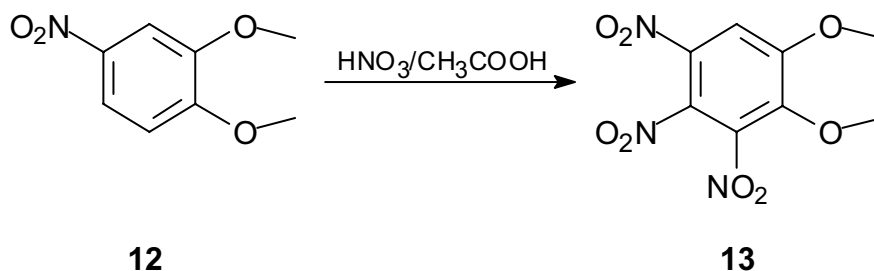
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 7.33 (s, 2 H, 1-H); 4.0 (s, 6H, 2-H)

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃):

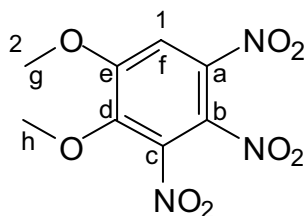
δ [ppm] = 152.05 (a), 136.81 (b), 107.12 (c), 57.19 (d)

6.4.13 Synthese von 4,5,6-Trinitro-1,2-dimethoxybenzol



Es wurden 30 mL Nitriersäure (20 mL rauchende Salpetersäure und 10 mL Eisessig) bei 0 °C im Dreihalskolben vorgelegt. Portionsweise wurde nun im Zeitraum von 15 Minuten 5.2 g (28.4 mmol) 5-Nitro-1,2-dimethoxybenzol zugegeben (exotherm). Nach erfolgter Zugabe wurde bei 0 °C 45 Minuten weitergerührt. Anschließend wurde die Lösung in 100 mL Eiswasser gegeben und der gelbe Niederschlag zügig filtriert, getrocknet und in Ethanol umkristallisiert (Schmp. 74 °C). Die Ausbeute betrug 6.15 g (95 %).

Charakterisierung

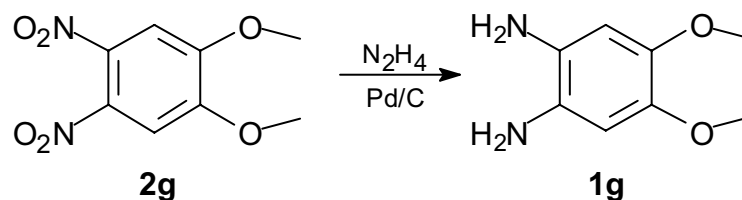
**¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):**

δ [ppm] = 7.64 (s, 1 H, 1-H), 4.12 (s, 4 H, 4-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

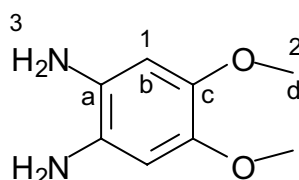
δ [ppm] = 155.41 (e), 145.65 (a), 109.47 (f), 107.12 (e), 63.25 (h), 57.81 (g)

6.4.14 Reduktion von 4,5-Dinitro-1,2-dimethoxybenzol mit Hydrazin zu 4,5-Diamino-1,2-dimethoxybenzol^[111]



In einer mit Argon begasten Rückflussapparatur wurden 10.0 g (43.8 mmol) der Diaminoverbindung in Ethanol_(abs.) vorgelegt und mit 1.0 g Katalysator (Pd/C-10proz.) versetzt. Die Lösung wurde auf -10 °C gekühlt und anschließend wurden 22.0 mL (440.0 mol) Hydrazinmonohydrat vorsichtig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde nun unter Rückfluss vier bis fünf Stunden gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde der Katalysator unter Sauerstoffausschluss filtriert. Das Lösemittel wurde mittels Kondensation entfernt. Es blieb ein relativ sauerstoffempfindlicher gelbgrüner Feststoff zurück. Die Ausbeute betrug 6.6 g (29.1 mmol) 4,5-Diamino-1,2-dimethoxybenzol (90 %).

Charakterisierung



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 6.34 (s, 2 H, 1-H), 3.76 (s, 6 H, 2-H), 3.19 (br, 4 H, 3-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 143.05 (c), 127.77 (a), 103.82 (b), 56.72 (d)

Elementaranalyse

C₈H₁₂N₂O₂ (168.1)

Berechnet: C 57.13 H 7.19 N 16.66

Gefunden: C 56.92 H 7.39 N 16.99

MS-Molmassenfeinbestimmung (70 eV)

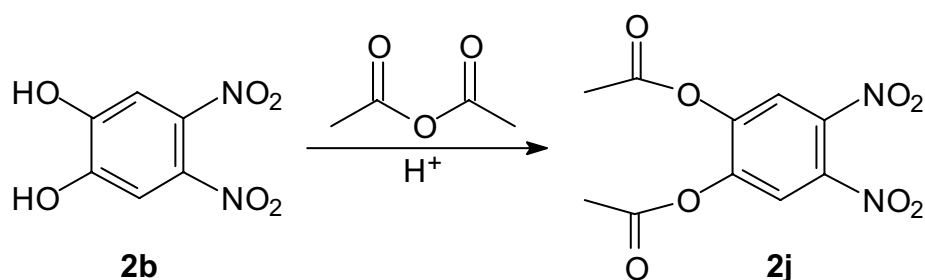
$C_8H_{12}N_2O_2$

Berechnet: 167.0798 amu

Gefunden: 167.0786 amu

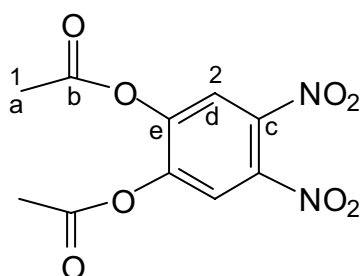
Abweichung: 7.2 ppm

6.4.15 Darstellung von 4,5-Dinitro-1,2-diacetoxylbenzol^[74]



In einer Rückflussapparatur wurden 10.0 g \cong 10.8 mL (50.0 mmol) 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol vorgelegt. Hierzu wurden 10.2 g (50.0 mmol) Essigsäureanhydrid zugetropft. Unter stetigem Rühren wurde nun mit 1-2 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure angesäuert. Die zunächst orange Lösung wurde innerhalb von 10 Minuten blassgelb. Danach wurde mit 50 mL Wasser hydrolysiert. Nach 15 min. kräftigem Rühren wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Es bleiben 10.2 g einer weissgelben Substanz zurück. (Schmp. 160 °C) Ausbeute: (39.7 mmol) (4,5-Dinitro-1,2-phenylen)-diacetat (72.1 %)

Charakterisierung



Elementaranalyse

$C_{10}H_8N_2O_8$ (284.18)

Berechnet: C 42.26 H 2.84 N 9.86

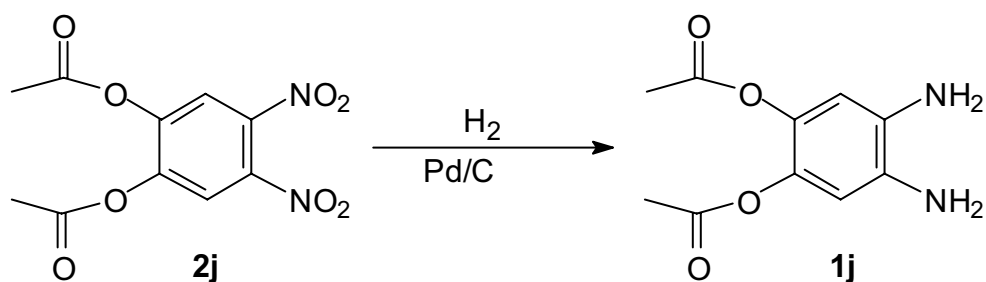
Gefunden: C 41.92 H 2.85 N 9.88

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

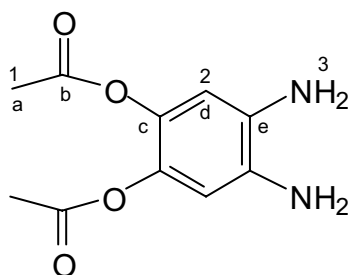
δ [ppm] = 8.00 (s, 2 H, 2-H); 2.32 (s, 2 H, 1-H)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 167.13 (b); 145.48 (c); 139.57 (e); 121.00 (d); 19.46 (a);

6.4.16 Reduktion zu 4,5-Diamino-1,2-diacetoxy-benzol^[109]

In einer geschlossenen Reaktionsapparatur wurden 8.0 g (28.2 mmol) 4,5-Dinitro-1,2-phenylendiacetat in 40 mL $\text{THF}_{(\text{abs})}$ vorgelegt. Anschließend gab man 1.0 g Katalysator (Pd/C-10proz.) hinzu. Die Reduktion erfolgt mit Wasserstoffgas bei einem Druck von 8 bar. Nach vier Tagen wurde die Aktivkohle mit dem Katalysator filtriert. Das Lösemittel wurde mittels Kondensation entfernt, anschließend konnte das Rohprodukt in Methanol umkristallisiert werden. Man erhielt 5.9 g (26.3 mmol) eines weissen kristallinen Feststoffes. Die Ausbeute betrug 94 %

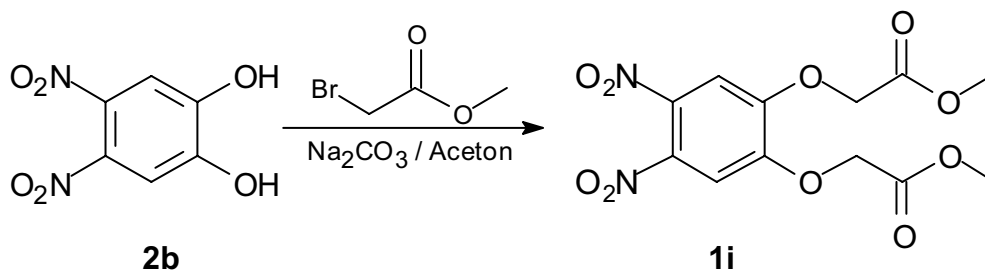
Charakterisierung **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):**

δ [ppm] = 6.48 (s, 2 H, 2-H); 3.27 (b, 4 H, 3-H); 2.22 (s, 6 H, 1-H)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

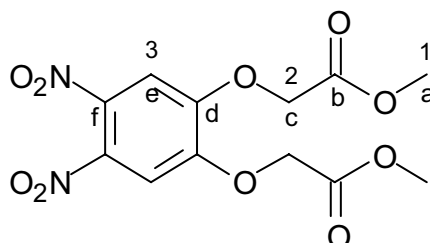
δ [ppm] = 168.98 (b); 134.57 (c); 133.04 (e); 110.88 (d); 20.60 (a)

6.4.17 Darstellung von 4,5-Dinitro-bis(1,2-acetoxyessigsäuremethylester)



In einer Rückflussapparatur wurden 8.2 g (41.0 mmol) Dinitrobrenzkatechin in 50 mL Aceton gelöst. Zu der gelben Lösung gab man nun langsam 11.9 g (86.1 mmol) K_2CO_3 . Anschließend wurden 9.7 mL (102.5 mmol) des Bromessigsäuremethylesters zupipettiert. Es entsteht eine orange Emulsion. Diese wurde drei Stunden unter Rückfluss gekocht, bis sich sie sich gelbbraun gefärbt hatte. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhielt man 11.3 g (40.1 mmol) eines gelben, kristallinen Feststoffes. Die Ausbeute beträgt 80 %. Der Syntheseweg mit Chloressigsäureethylester kommt auf eine Ausbeute von 60 %

Charakterisierung

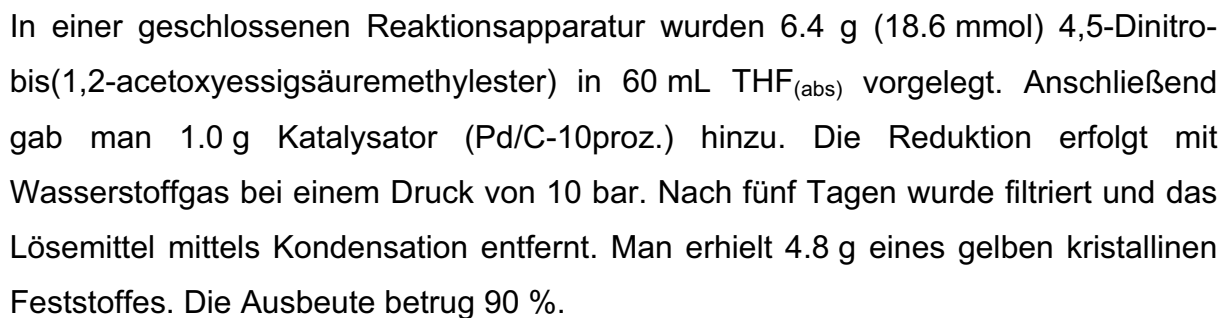


$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO):

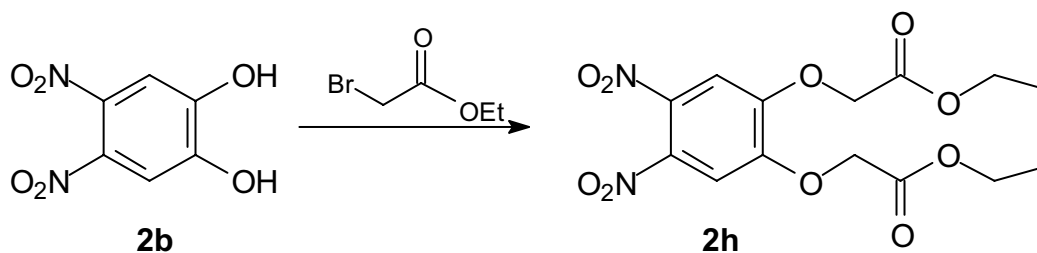
δ [ppm] = 7.30 (s, 2 H, 3-H), 4.84 (s, 4 H, 2-H), 3.82 (s, 6 H, 1-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO):

δ [ppm] = 168.91 (b), 148.64 (d), 140.30 (f), 107.10 (e), 65.12 (c), 59.53 (a)

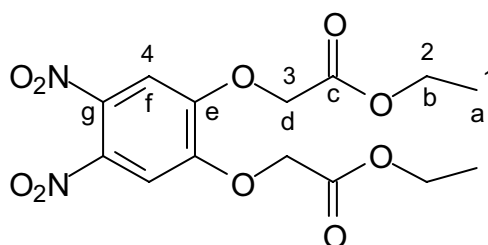

$$\delta [\text{ppm}] = 6.40 (\text{s}, 2 \text{ H}, 3\text{-H}), 4.84 (\text{s}, 4 \text{ H}, 2\text{-H}), 3.82 (\text{s}, 6 \text{ H}, 1\text{-H})$$
$$\delta \text{ [ppm]} = 169.69 \text{ (b)}, 151.00 \text{ (d)}, 130.00 \text{ (f)}, 107.61 \text{ (e)}, 66.38 \text{ (c)}, 51.87 \text{ (a)}$$

6.4.18 Darstellung von 4,5-Dinitro-bis(1,2-acetoxyessigsäureethylester)



In einer Rückflussapparatur wurden 9.0 g (24.1 mmol) Dinitrobrenzkatechin in 50 mL Aceton gelöst. Zu der gelben Lösung fügte man langsam 7.0 g (50.6 mmol) K_2CO_3 hinzu. Anschließend wurden 4.9 mL (51.2 mmol) des Bromessigsäureethylesters hinzu pipettiert. Es entstand eine orange Emulsion. Diese wurde drei Stunden unter Rückfluss gekocht, bis sich die Lösung gelbbraun gefärbt hatte. Nach Filtration und Waschen mit Aceton erhielt man 12.9 g (34.6 mmol) eines gelben, kristallinen Feststoff. Die Ausbeute betrug 77 %.

Charakterisierung



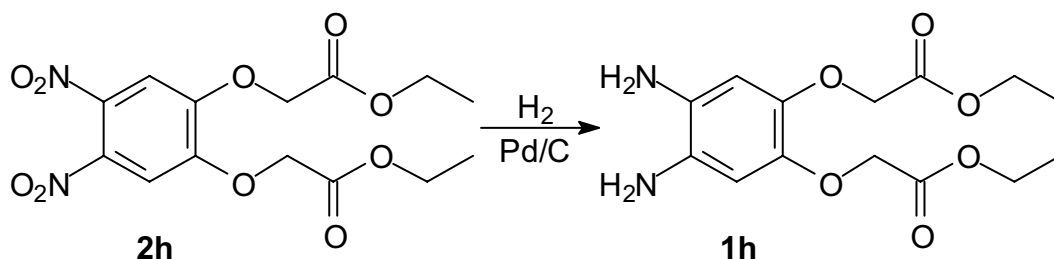
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 7.32 (s, 2H, 4-H), 4.89 (s, 4H, 3-H), 4.29 (q, 4H, 2-H), $^3J\{1\text{-H}, 2\text{-H}\} = 10.8$ Hz, 1.31 (t, 6H, 1-H) $^3J\{1\text{-H}, 2\text{-H}\} = 7.3$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3):

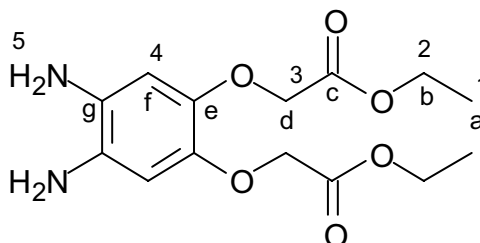
δ [ppm] = 167.0 (c), 151.0 (f), 137.6 (g), 110.5 (f), 66.8 (d), 62.3 (b), 14.2 (a)

6.4.19 Darstellung von 4,5-Diamino-bis(1,2-acetoxyessigsäureethylester)^[anal.109]



In einer geschlossenen Reaktionsapparatur wurden 5.2 g (15.1 mmol) 4,5-Dinitro-bis(1,2-acetoxyessigsäureethylester) in 60 mL THF_(abs) vorgelegt. Anschließend gab man 1.0 g Katalysator (Pd/C-10proz.) hinzu. Die Reduktion erfolgte mit Wasserstoffgas bei einem Druck von 10 bar. Nach fünf Tagen wurde das Produkt filtriert und mittels Kondensation das Lösemittel entfernt. Nach der Trocknung im Vakuum erhielt man 4.0 g (14.1 mmol) eines blassgelbengelben, pulvrigen Feststoffes. Die Ausbeute betrug 93 %.

Charakterisierung

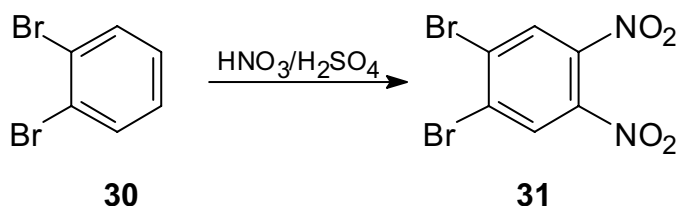


¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 6.38 (s, 2 H, 4-H), 4.56 (s, 4 H, 3-H), 4.20 (q, 4 H, 2-H), $^3J\{1\text{-H}, 2\text{-H}\} = 10.8$ Hz, 3.45 (s, 4 H, 5-H), 1.25 (t, 6 H, 1-H) $^3J\{1\text{-H}, 2\text{-H}\} = 7.1$ Hz

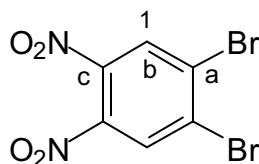
¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 169.69 (c), 151.0 (f), 130.00 (g), 107.61 (f), 68.28 (3), 61.12 (2), 14.22 (1)

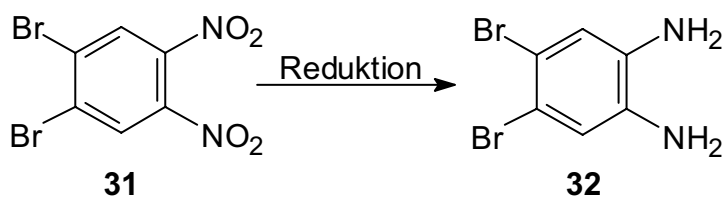
6.4.20 Darstellung von 1,2-Dibrom-4,5-Dinitrobenzol^[112]

Es wurden 3.5 g (14.8 mmol) *ortho* Dibrombenzol zu 17.3 mL Nitriersäure gegeben (10.0 mL (237 mmol) HNO_3 und 7.5 mL (1.33 mmol) H_2SO_4). Zugabedauer 15 min bei 0 °C. Nach der Zugabe wurden 10 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Hiernach wurde abgekühlt und in 200 mL Wasser überführt. Der feste Rückstand wurde nach 48 Stunden filtriert und mit 3x25 mL Wasser gewaschen. Anschließend wurde mit Essigsäure/Ethanol (1:1) umkristallisiert. Man erhielt 2.7 g (8.28 mmol) eines weissen kristallinen Feststoffes. Der Schmelzpunkt lag bei 113 °C. Die Ausbeute betrug 38 %.

Charakterisierung

¹H-NMR (200 MHz, DMSO):

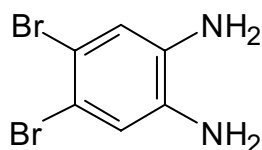
δ [ppm] = 8.79 (s, 1H, 1-H)

6.4.21 Darstellung von 1,2-Diamino-4,5-dibrombenzol-hydrochlorid^[119]

In einem 100 mL Einhalskolben wurden 67.5 mL konz. Salzsäure vorgelegt. Separat wurde eine Mischung aus 2.7 g (8.3 mmol) 1,2-Dibrom-4,5-dinitrobenzol und 15.7 g (83.0 mmol) Zinn(II)chlorid zubereitet. Diese wurde anschließend vorsichtig zur

Salzsäure gegeben. Es wurde auf 100 °C erhitzt. Dabei entstand ein weisser Niederschlag. Nach einer Stunde unter Rückfluss wurde das (Hydrochlorid) abfiltriert. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 1.6 g (4.7 mmol) eines weissen, pulvrigen Feststoffes. Die Ausbeute betrug 58 % 1,2-Diamino-4,5-dibrombenzolhydrochlorid.

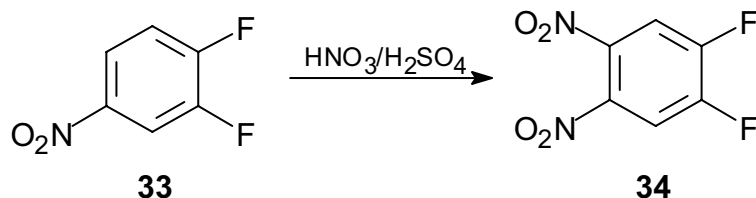
Charakterisierung



¹H-NMR (200 MHz, DMSO):

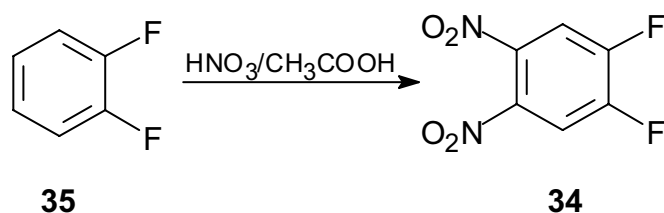
δ [ppm] = 7.95 (s, 1H, 1-H), 6.20 (br, 4H, 2-H)

6.4.22 Darstellung von 1,2-Difluoro-4,5-dinitro-benzol^[113]



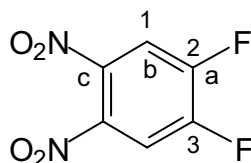
In einer Rückflussapparatur wurde eine Mischung aus 60 mL rauchender Salpetersäure und 25 mL rauchender Schwefelsäure vorgelegt. Anschließend wurden 10.0 g (62.9 mmol) Difluor-4-nitrobenzol bei 0 °C zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde nun auf Zimmertemperatur erwärmt und 2h gerührt. Anschließend wurde auf 100 °C erwärmt und weitere 2h gerührt. Nachdem auf Zimmertemperatur abgekühlt wurde, gab man die Lösung auf 300 mL Eiswasser, das blassgelbe Präzipitat wurde filtriert und in 60proz. wässriger Methanol-Lösung umkristallisiert. Man erhielt 8.9 g (42.7 mmol) 1,2-Difluoro-4,5-dinitro-benzol (Schmp. 83-85 °C) mit einer Ausbeute von 68 % (Lit. 65 %).

Alternative Darstellung von 1,2-Difluoro-4,5-dinitro-benzol aus *ortho*-Difluorbenzol^[anal.109]



In einer Rückflussapparatur wurde eine Mischung aus 100 mL rauchender Salpetersäure und 50 mL Eisessig vorgelegt. Anschließend wurden 10.0 g (87.6 mmol) Difluorbenzol bei 0 °C zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde nun auf Zimmertemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde auf 100 °C erwärmt und weitere 2h gerührt. Nachdem auf Zimmertemperatur abgekühlt wurde, gab man die Lösung auf 300 mL Eiswasser, das blassgelbe Präzipitat wurde filtriert und in Ethanol/CH₂Cl₂ (1:1) umkristallisiert. Man erhielt 15.7 g (77.1 mmol) 1,2-Difluoro-4,5-dinitro-benzol (Schmp. 83-85 °C) Die Ausbeute betrug 88 %.

Charakterisierung:



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

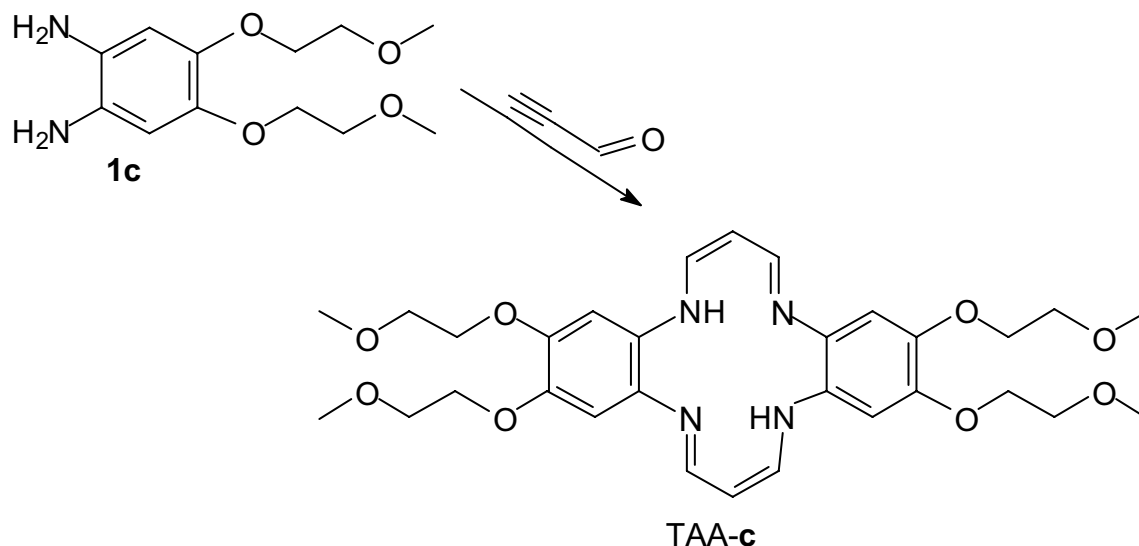
δ [ppm]= 7.85 (t 2 H, $^3J_{\text{CH,F}} = 7.6$ Hz, CH)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

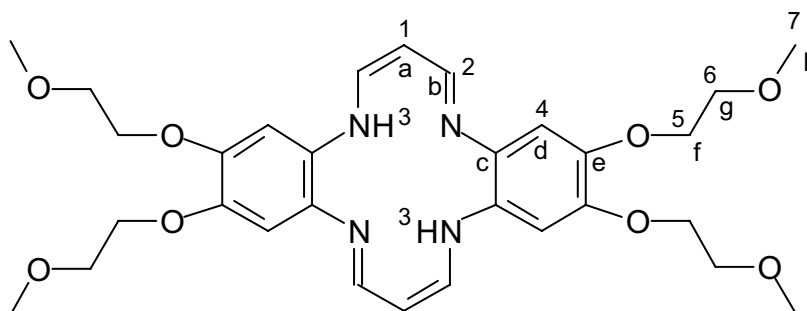
δ [ppm]= 153.1 (a), 150.9 (a), 115.6 (b)

6.5 Darstellung der Makrozyklen

6.5.1 Darstellung von 2,3,11,12-Tetra-(2-methoxy-ethoxy)-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-c)



In einer Rückflussapparatur wurden unter Sauerstoffausschluss 10.0 g (39.0 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diaminobenzol in 200 mL Ethanol_(abs.) vorgelegt. Anschließend ließ man bei Raumtemperatur langsam eine Lösung aus 2.3 mL (39.1 mmol) Propinal und 15 mL Ethanol zutropfen. Nach Zugabe von 12 mL der Propinallösung wurde die Temperatur auf 50 °C erhöht und eine Stunde gerührt. Anschließend wurde der Rest innerhalb von 10 min. zugetropft und fünf Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag filtriert und mit THF digeriert. Der zurückbleibende Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt einen braunen Feststoff (Schmp. 215 °C). Die Ausbeute betrug 2.55 g (4.36 mmol) 2,3,11,12-Tetra-(2-methoxy-ethoxy)-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (26 %).

Charakterisierung:

MS-Molmassenfeinbestimmung (70 eV)

$C_{30}H_{40}N_4O_8$

Berechnet: 584.2846 amu

Gefunden: 584.2843 amu

Abweichung: 0.5 ppm

 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm]= 3.42 (s, 12 H, 7-H); 3.69 – 3.71 (m, 8 H, 6-H); 4.85 – 4.87 (m, 2 H, 1-H); 4.86 (t, $^3J\{2-H, 2'-H\} = 6.2$ Hz, 2 H, 6-H); 6.60 (s, 4 H, 4-H); 7.39 (dd, $^3J\{5-H, 6-H\} = 6.2$ Hz, $^3J\{5-H, 7-H\} = 6.3$ Hz, 4 H, 5-H); 14.07 (t, $^3J\{7-H, 5-H\} = 6.3$ Hz, 2 H, 7-H)

 ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm]= 59.14 (a); 69.64, 71.20 (b-c); 95.90 (h); 102.11 (e); 132.04 (f); 145.07 (g); 146.63 (d)

UV/Vis-Spektrum

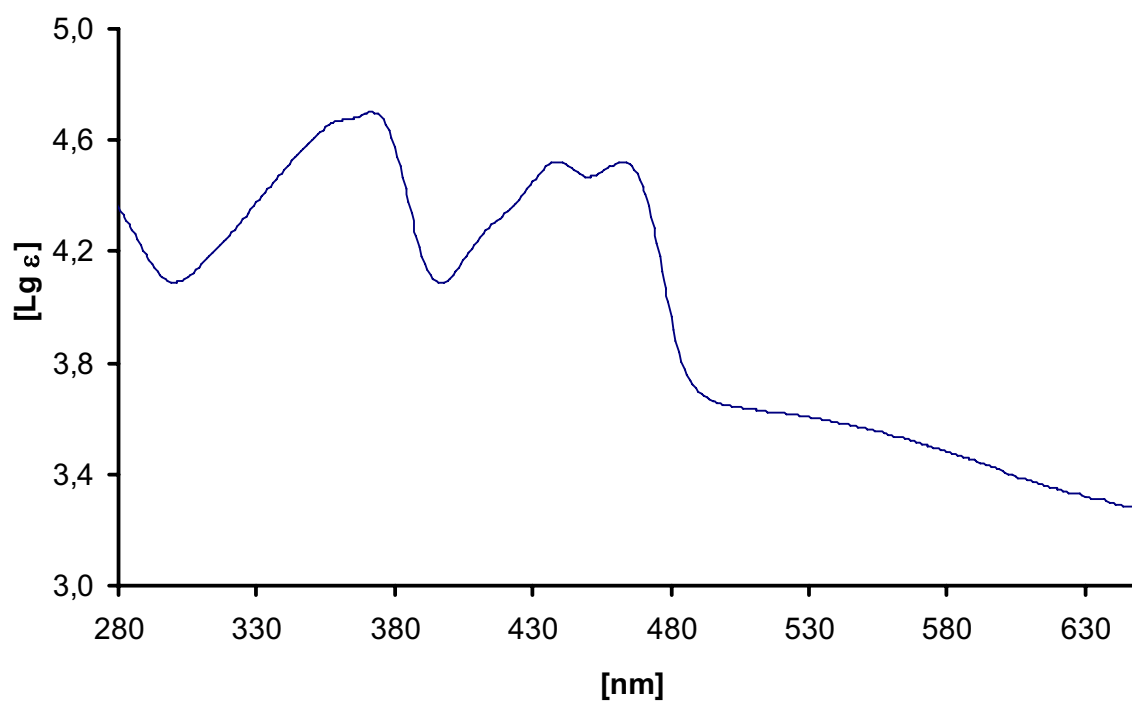
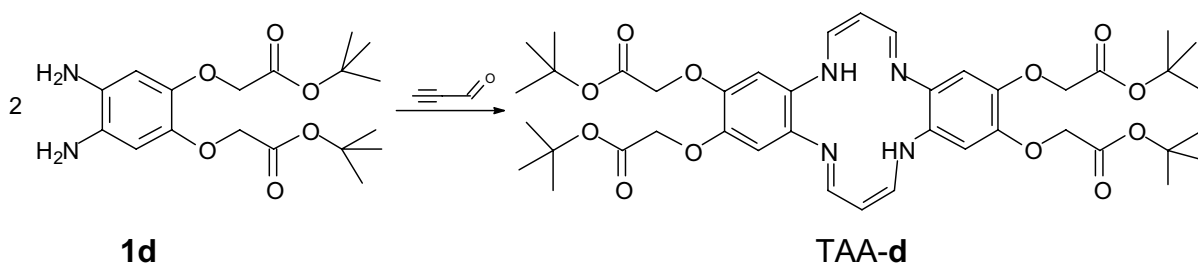
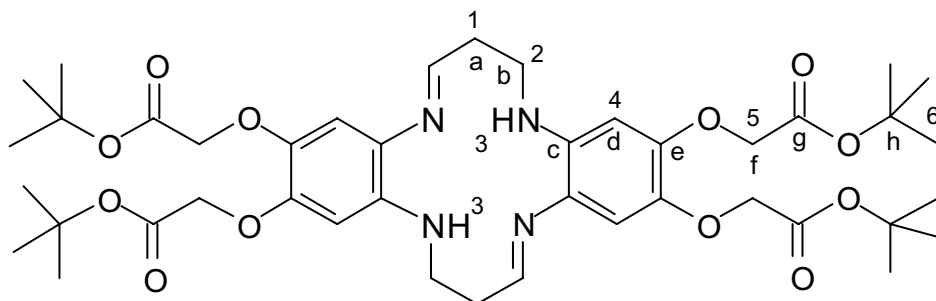


Abb. 39: UV/Vis-Spektrum von TAA-c (20 µM) in DMF: λ_{max1} ($lg \epsilon$) = 4,67 (361 nm); λ_{max2} ($lg \epsilon$) = 4,69 (374 nm); λ_{max3} ($lg \epsilon$) = 4,52 (441 nm); λ_{max4} ($lg \epsilon$) = 4,52 (464 nm)

6.5.2 Darstellung von 2,3,11,12-Tetra-(acetoxyessigsäure-*tert*-butylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-d)



In einem 250 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 2.0 g (5.43 mmol) des 4,5-Diamino-1,2-acetoxyessigsäure-*tert*-butylesters in 50 mL deacidifiziertem und sauerstofffreiem CHCl_3 gelöst. Anschließend wurde auf 40 °C erwärmt. Mit einem Tropftrichter wurde nun innerhalb von fünf Minuten eine Lösung von 0.3 mL (5.4 mmol) Propinal in 10 mL CHCl_3 zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf 62 °C erwärmt und vier Tage gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie und Dünnschicht-Chromatographie (Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 3:1 $R_f(\text{Produkt}) = 0.7\text{-}0.8$). Anschließend wurde die Reaktionslösung eingeeengt. Der dunkelbraune Feststoff wurde über eine mit Silicagel gepackte Säule im vorgegebenen Laufmittel getrennt. Das Filtrat wurde über Nacht durch Verdunstung eingeeengt. Es fielen dunkelgrüne Kristalle aus, die in THF umkristallisiert wurden (Schmp. 168-169 °C). Die Ausbeute betrug 302.0 mg (0.37 mmol) 2,3,11,12-Tetra-(acetoxy-*tert*-butylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (28 %.)



^1H -NMR (500MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.98 (t, $^3J = 12.5$ Hz, 2 H, 3-H), 7.37 (t, $^3J = 11.4$ Hz, 4 H, 2-H), 6.56 (s, 4 H, 4-H), 4.87 (t, $^3J = 12.5$ Hz, 2 H, 1-H), 4.51 (s, 8 H, 5-H), 1.45 (s, 36 H, 6-H)

^{13}C -NMR (125.8 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 168.2 (g), 145.7 (e), 145.2 (b), 132.4 (c), 102.3 (d), 96.2 (a), 82.2 (h), 67.8 (f), 28.1 (i)

Elementaranalyse

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$ (808.9)

Berechnet: C 62.36 H 6.98 N 6.93

Gefunden: C 62.55 H 7.12 N 6.99

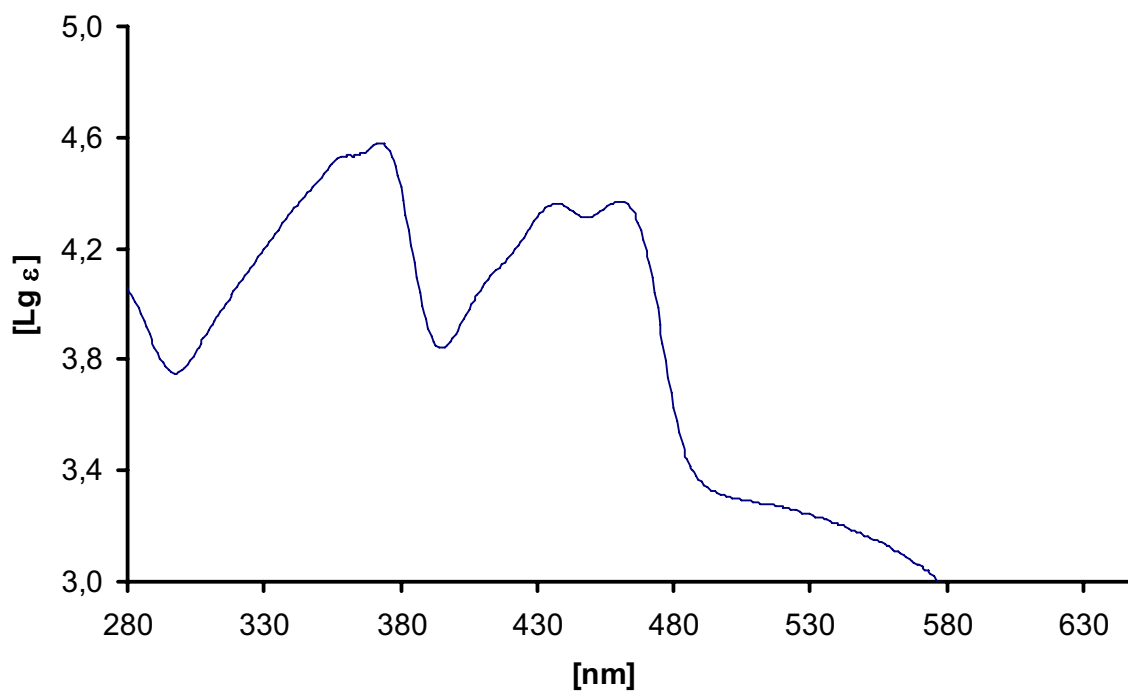
UV/Vis-Spektrum

Abb. 40: UV/Vis-Spektrum von TAA-d (20 µM) in DMF: $\lambda_{\text{max}1}$ ($\text{lg } \epsilon$) = 4.53 (361 nm); $\lambda_{\text{max}2}$ ($\text{lg } \epsilon$) = 4.58 (373 nm); $\lambda_{\text{max}3}$ ($\text{lg } \epsilon$) = 4.36 (437 nm); $\lambda_{\text{max}4}$ ($\text{lg } \epsilon$) = 4.37 (460 nm)

Röntgenstruktur:

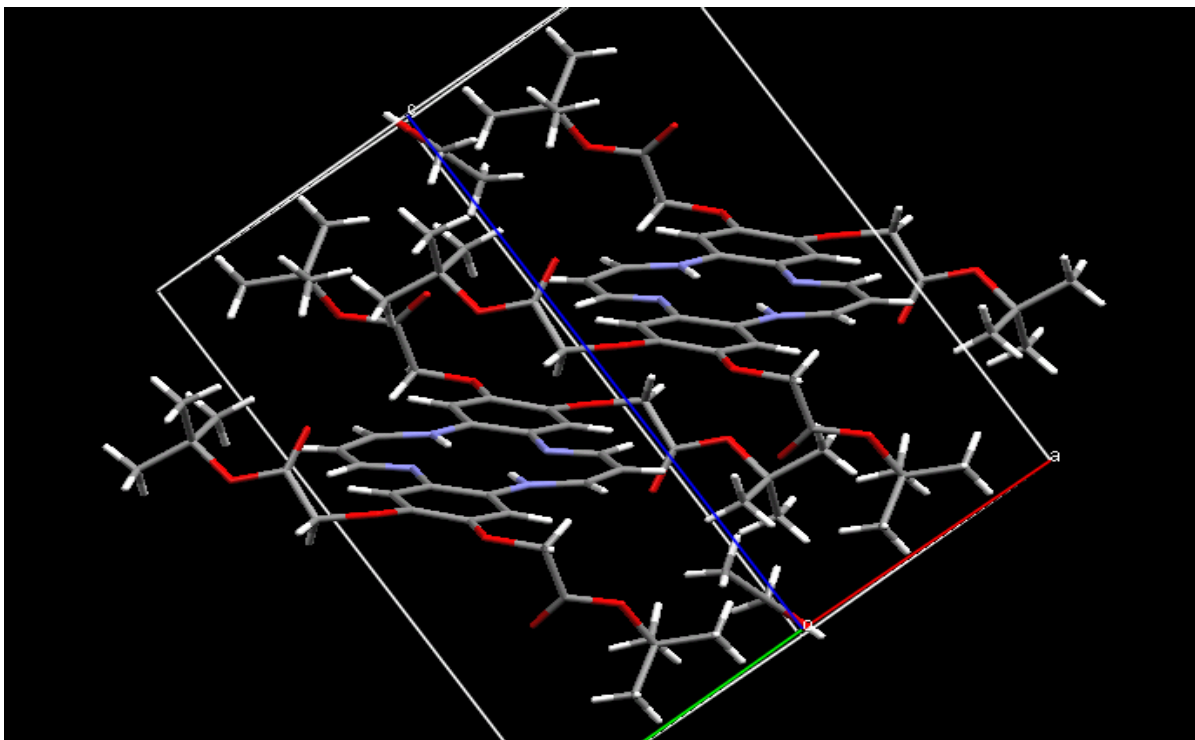
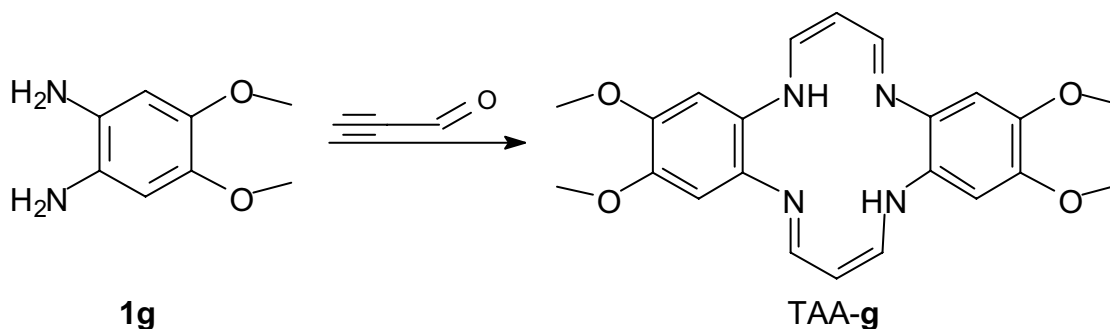


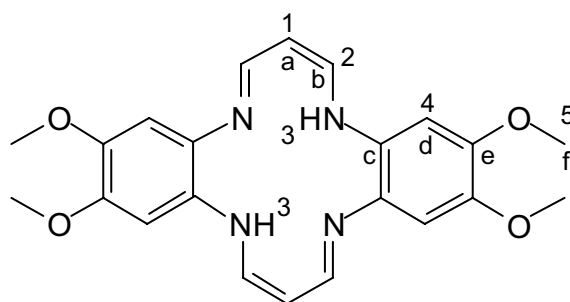
Abb. 4: Röntgenkristallografisch ermittelte Elementarzelle der Verbindung TAA-d. Ethanol liegt als zusätzliche Einschlussverbindung vor.

Weitere Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

6.5.3 Darstellung von 2,3,11,12-Tetramethoxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-g)



In einer mit Argon begasten Rückflussapparatur wurden 1.5 g (8.92 mmol) 4,5-Diamino-1,2-dimethoxybenzol in 40 mL deacidifiziertem und mit Argon begastem Chloroform bei Zimmertemperatur gelöst. Bei 40 °C wurden nun langsam 0.52 mL (8.92 mmol) Propinal zugetropft. Nach fünf Minuten Rühren wurde die Temperatur auf 62 °C erhöht. Nach zwei Tagen wurde auf Raumtemperatur gekühlt. Das Rohprodukt wurde durch Filtration aus der abgekühlten Reaktionslösung gewonnen. Zur weiteren Reinigung wurde zunächst in n-Heptan digeriert. Anschließend wurde der Vorgang mit Aceton und Diethylether wiederholt. Man erhielt ein rotbraunen, pulverigen Feststoff (Schmp. 308-310 °C). Die Ausbeute betrug 491 mg (1.20 mmol) 2,3,11,12-Tetramethoxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraazaannulen (27 %)



¹H-NMR (500MHz, DMSO):

δ [ppm] = 14.25 (t, 3J = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 7.66 (t, 3J = 6.2 Hz, 4 H, 2-H), 6.77 (s, 4 H, 4-H), 4.83 (t, 3J = 6.2 Hz, 2 H, 1-H), 3.71 (s, 12H, 5-H)

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 146.4 (e), 145.9 (b), 130.1 (c), 98.6 (d), 95.4 (a), 55.9 (f)

UV/Vis-Spektrum

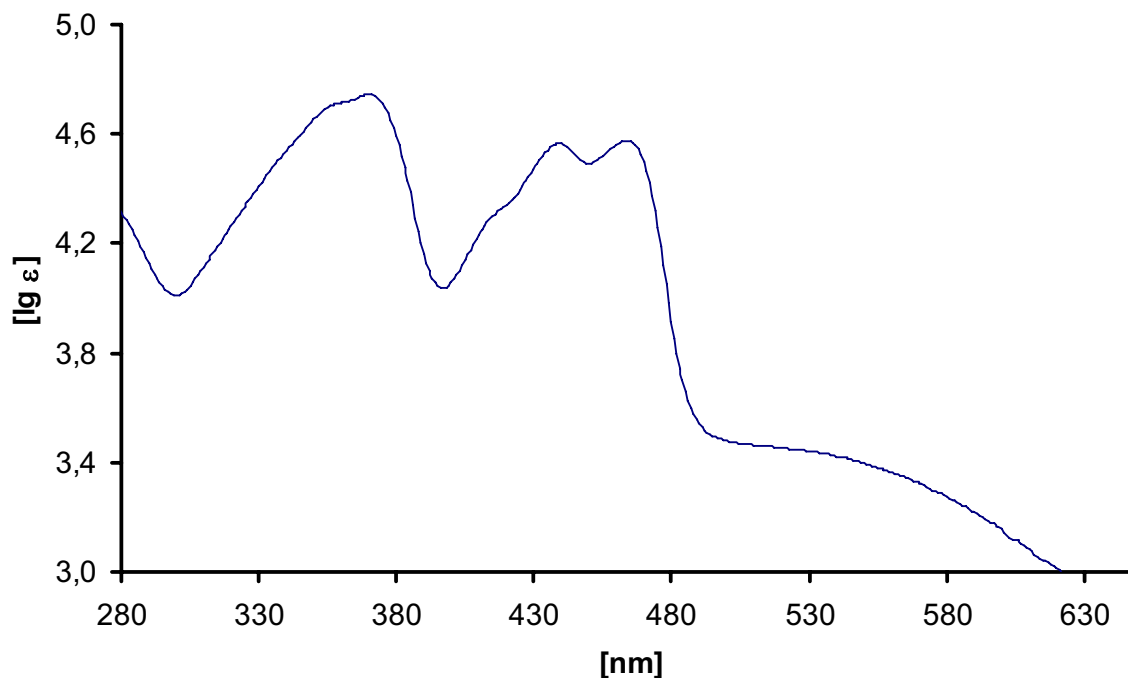


Abb. 42: UV/Vis-Spektrum von TAA-g (20 µM) in DMF: $\lambda_{\text{max}1}$ ($\lg \varepsilon$) = 4.71 (359 nm); $\lambda_{\text{max}2}$ ($\lg \varepsilon$) = 4.75 (370 nm); $\lambda_{\text{max}3}$ ($\lg \varepsilon$) = 4.57 (439 nm); $\lambda_{\text{max}4}$ ($\lg \varepsilon$) = 4.58 (464 nm)

MS-Molmassenfeinbestimmung

Hochauflösung (ESI-TOF)

Berechnet: 408.1791

Gefunden: 408.1792

Abweichung: 0.25 ppm

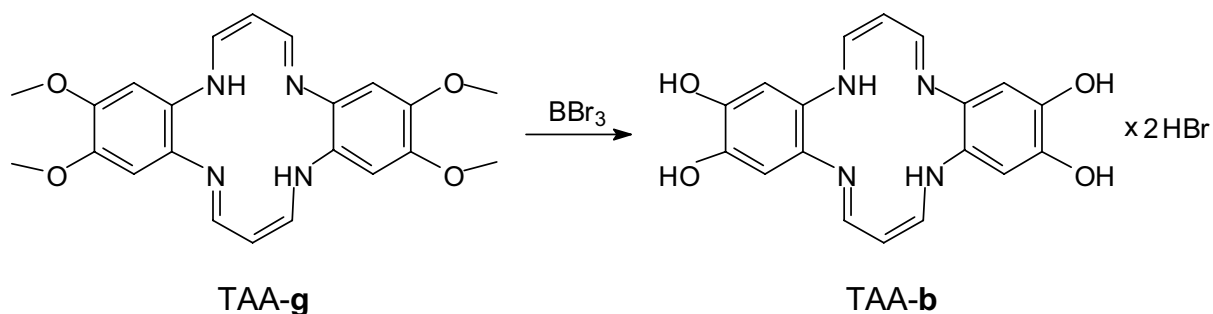
Elementaranalyse

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ (408.46)

Berechnet: C 64.69 H 5.92 N 13.72

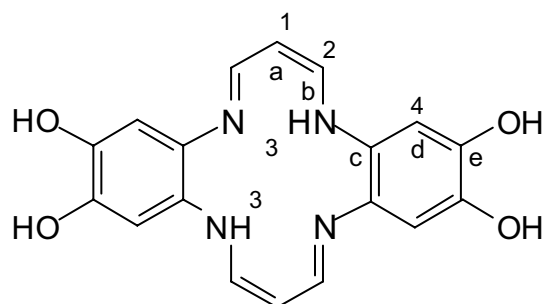
Gefunden: C 64.78 H 5.90 N 13.88

6.5.4 Darstellung von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-hydrobromid (TAA-b)



Es wurden 100.0 mg (0.25 mmol) TAA-g in 20.0 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit 1.47 mL einer 1.0 M BBr_3 -Lösung (1.47 mmol BBr_3 in CH_2Cl_2) versetzt. Anschließend wurde auf Zimmertemperatur erwärmt und 20 Stunden gerührt. Durch Zugabe von 5.0 mL Wasser wurde hydrolysiert und weitere zwei Stunden gerührt. Danach wurde die Rohsubstanz mit 200-300 mL Wasser versetzt. Anschließend wurde vom Niederschlag abdekantiert und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, bis ein brauner Feststoff zurückblieb. Dieser wurde in Chloroform digeriert und mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum blieb eine rotbraunen, pulvrige Substanz zurück (Schmp. $241\text{ }^{\circ}\text{C}$). Die Ausbeute betrug 120.7 mg 2,3,11,12-Tetrahydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-hydrobromid (96 %).

Charakterisierung



$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, D_2O):

δ [ppm] = 8.03 (t, $^3J = 4.8\text{ Hz}$, 4 H, 2-H), 6.86 (s, 4 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, DMSO):

δ [ppm] = 163.0 (e), 146.6 (b), 123.4 (c), 115.0 (d), 96.2 (a)

Elementaranalyse

C₁₈H₁₈Br₂N₄O₄ (514.2)

Berechnet: C 42.05 H 3.73 N 10.90

Gefunden: C 41.95 H 3.93 N 10.46

UV/Vis-Spektrum

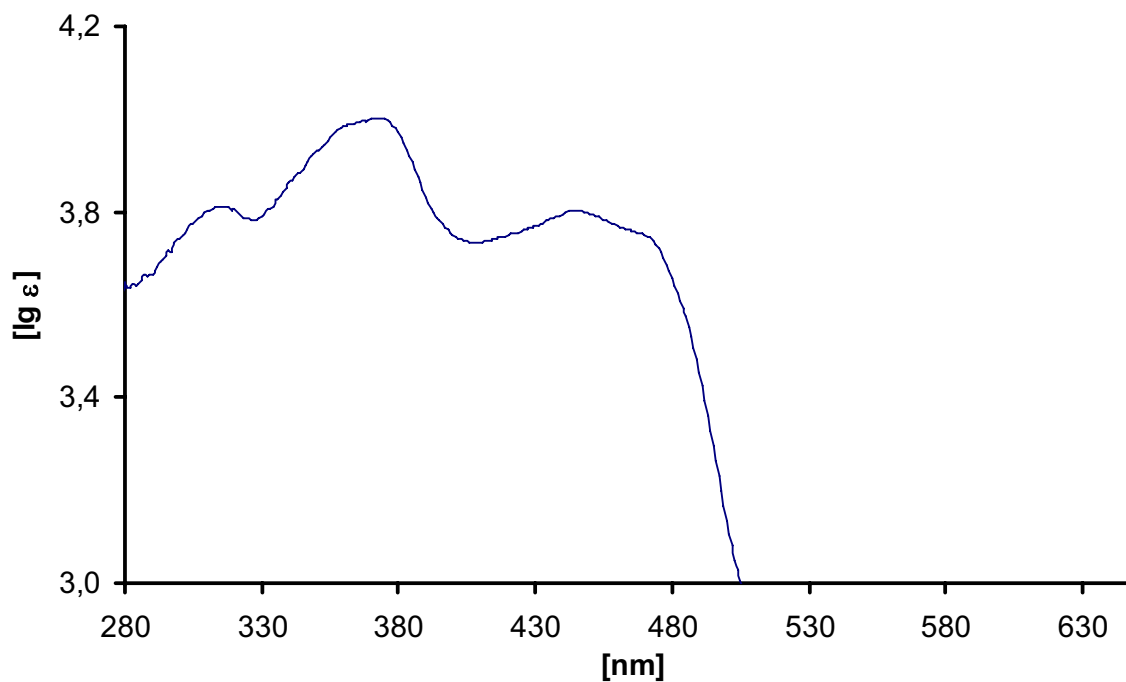
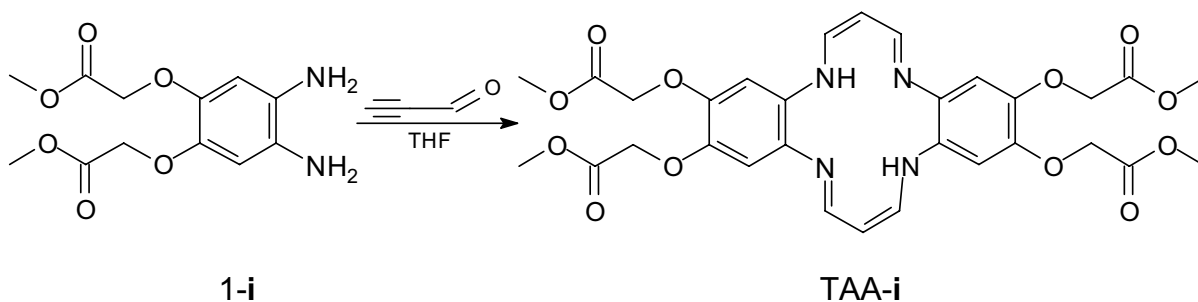


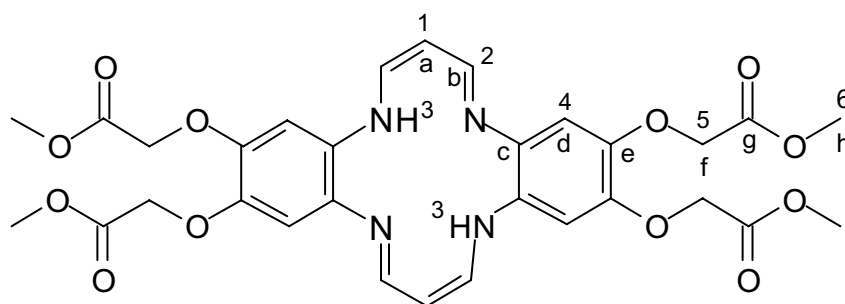
Abb. 43: UV/Vis-Spektrum von Fe-TAA-b (20 µM) in DMF: $\lambda_{\max 1}$ ($\lg \varepsilon$) = 3.81 (316 nm) $\lambda_{\max 2}$ ($\lg \varepsilon$) = 3.99 (362 nm); $\lambda_{\max 3}$ ($\lg \varepsilon$) = 4.00 (375 nm); $\lambda_{\max 4}$ ($\lg \varepsilon$) = 3.80 (446 nm); $\lambda_{\max 5}$ ($\lg \varepsilon$) = 3.74 (472 nm)

6.5.5 Darstellung von 2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxysäuremethylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-i)



Es wurden 2.91 g (10.2 mmol) des 4,5-Diamino-bis(1,2-acetoxyessigsäuremethylester) in 50 mL deacidifizierten und sauerstofffreiem CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wurde auf 35 °C erwärmt. Zur temperierten Reaktionslösung wurden 0.55 g (10.2 mmol) \cong 0.57 mL Propinal hinzu pipettiert. Die Lösung wurde auf 55 bis 58 °C erhitzt und vier Tage gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie (Silicagel). Als Laufmittel wurde eine Mischung aus Chloroform n-Hexan und Ethanol (9:3:1) gewählt. Es wurden fünf Fraktionen ermittelt. Der Makrozyklus ließ sich nicht identifizieren.

Im ^1H -NMR-Spektrum von TAA-i sind erwartungsgemäss Verunreinigungen zu erkennen. Diese erstrecken sich vor allem über den Bereich zwischen 1.1 und 2.0 sowie 3.5 bis 5.1 ppm. Dahingegen sind im Aromatenbereich unübersichtliche Multipletts zu sehen. Diese Fraktion wurde ein weiteres mal über eine Säule getrennt. Hierzu wurde ein Laufmittelgemisch aus Toluol / Ethylacetat (3:1) und als Säulenpackung Silicagel 60 verwendet. Die daraus erhaltene Fraktion wies dem Produkt eindeutig zuzuschreibende Signale im ^1H -NMR auf. Zwischen 6 und 7 ppm liegen noch vier Aromatensignale. Der Feststoff wurde ein weiteres mal im Lösemittelgemisch aufgenommen und über Verdunstung langsam eingeeengt. Nach drei Tagen bildete sich ein Niederschlag, welcher filtriert wurde. Man erhielt einen braunen Feststoff (Schmp. 244 °C). Die Ausbeute betrug 151.0 mg (235.7 μmol) 2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxyessigsäuremethylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (4.6 %).



^1H -NMR (500MHz, DMSO):

δ [ppm] = 13.97 (t, 3J = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 7.68 (t, 3J = 6.1 Hz, 4 H, 2-H), 6.85 (s, 4 H, 4-H), 4.91 (t, 3J = 6.2 Hz, 2 H, 1-H), 4.79 (4 H, 5-H), 3.71 (s, 12 H, 6-H)

MS-Molmassenfeinbestimmung

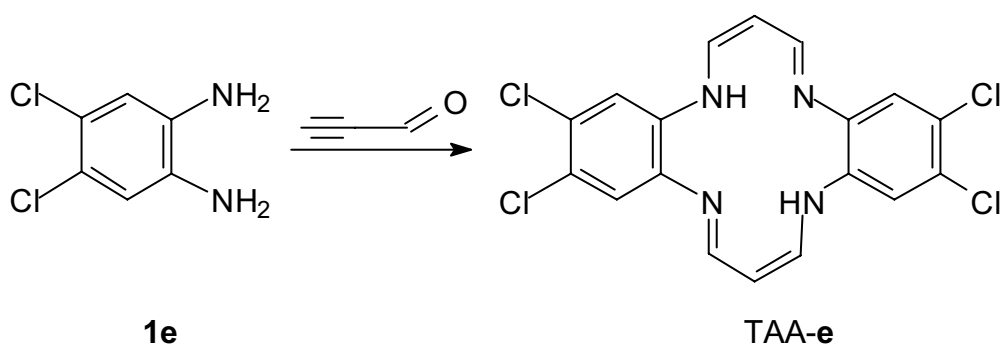
Hochauflösung (ESI-TOF)

Berechnet: 633.1909 (incl. Na)

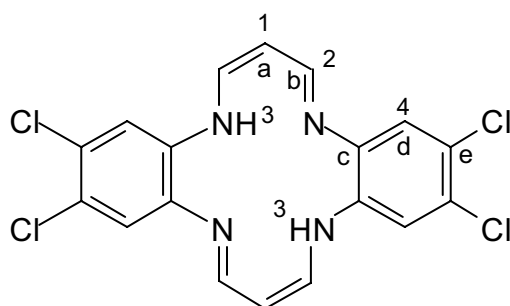
Gefunden: 633.1888

Abweichung: 3.2 ppm

6.5.6 Darstellung von 2,3,11,12-Tetrachlor-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-e)



In einer wasserfreien Rückflussapparatur wurden unter Argon 1.64 g (9.25 mmol) 4,5-Diamino-1,2-dichlorbenzol vorgelegt. Der Feststoff wurde mit 60-70 mL deazidifiziertem Chloroform in Lösung gebracht. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 75 °C erwärmt und mit 0.5 mL (9.06 mmol) Propinal versetzt. Nach vier Tagen wurde die Reaktionslösung auf Zimmertemperatur abgekühlt und filtriert. Der Filtrückstand wurde in Diethylether digeriert und anschließend in 25 mL Toluol aufgenommen und bei Siedetemperatur gelöst. Der Feststoff wurde filtriert und verworfen. Das Filtrat wurde eingeeengt. Man erhielt einen rotbraunen Feststoff (Schmp. 241 °C). Die Ausbeute betrug 150.0 mg (0.35 mmol) 2,3,11,12-Tetrachlor-5,15-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (7.6 %)



Charakterisierung

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 14.34 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, 3-H), 7.42 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 4 H, 2-H), 6.51 (s, 4 H, 4-H), 4.86 (t, $^3J = 6.2$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 146.6 (e) , 144.80 (b), 131.03 (c), 119.42 (d), 97.94 (a)

UV/Vis-Spektrum

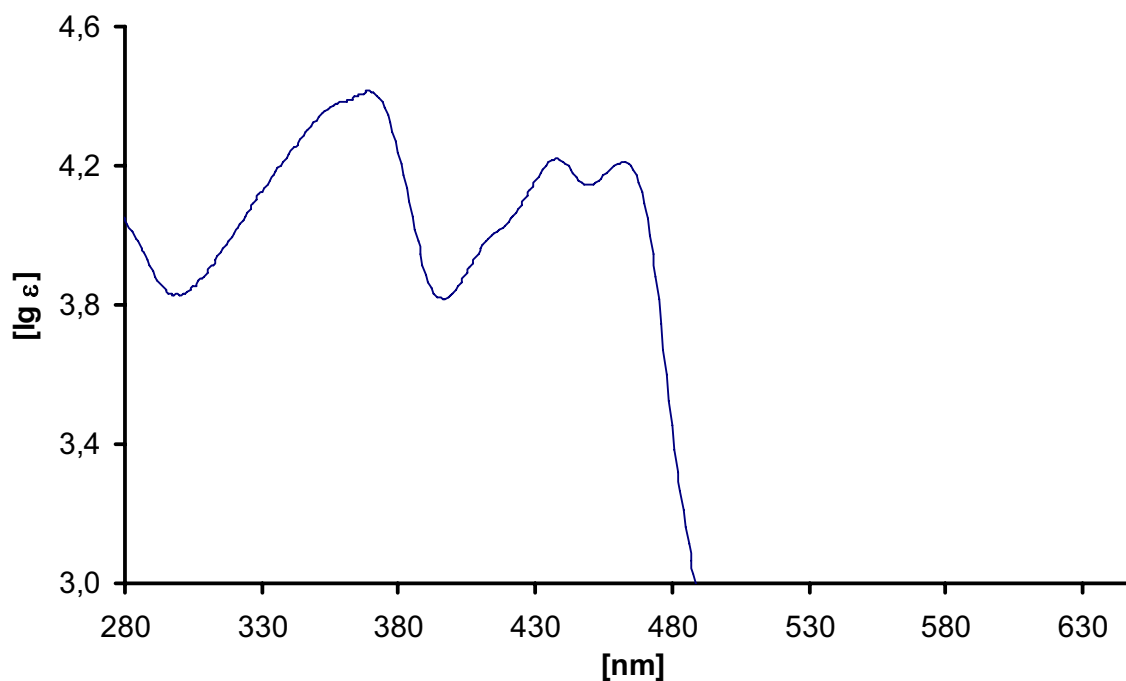
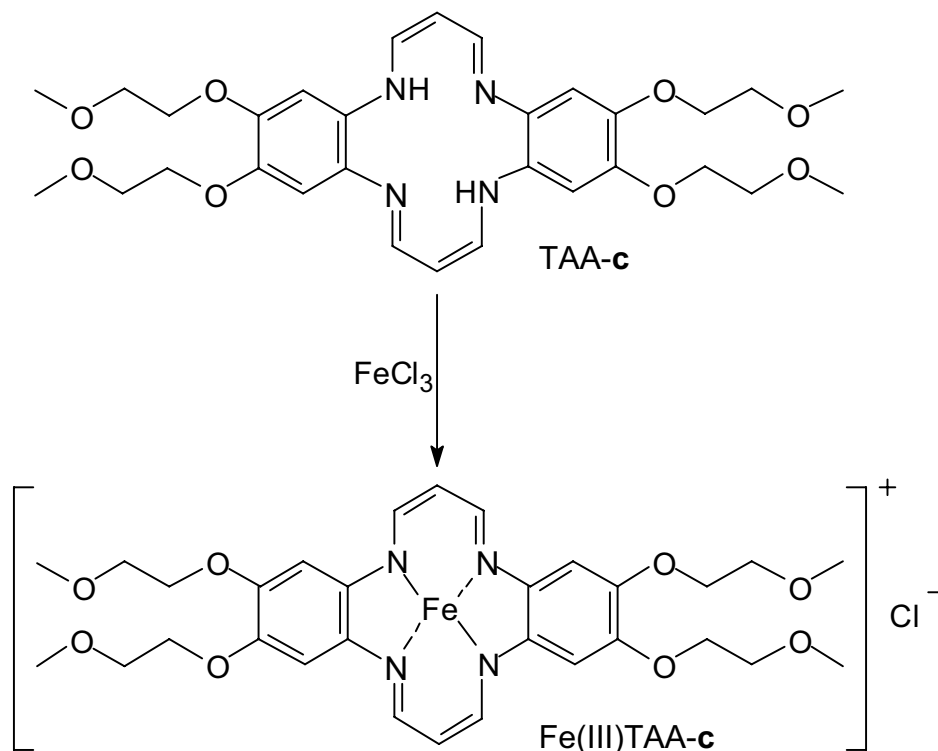


Abb. 44: UV/Vis-Spektrum von TAA-e (20µM) in DMF: λ_{max_1} ($\lg \varepsilon$) = 4.39 (361 nm); λ_{max_2} ($\lg \varepsilon$) = 4.49 (372 nm); λ_{max_3} ($\lg \varepsilon$) = 4.21 (440 nm); λ_{max_4} ($\lg \varepsilon$) = 4.19 (465 nm)

6.6 Komplexierung der Liganden

6.6.1 Darstellung von 2,3,11,12-(2-methoxy-ethoxy)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-c)



In einer wasserfreien Rückflussapparatur wurden unter Argon 196.5 mg (800.9 μmol) Triphenylamin zusammen mit 43.3 mg (267.2 μmol) Eisen(III)chlorid vorgelegt und in 10 mL THF_(abs.), welches 20 Minuten mit Argon begast wurde, gelöst. Nun wurden 156.1 mg (267.2 μmol) Ligand bei 60 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten in 35 mL THF_(abs.) zugetropft. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 3:1 R_f-Wert des Liganden 0.6-0.7). Nach Abkühlen auf RT wurde über Nacht auskristallisiert. Anschließend filtriert und getrocknet. Nach dem zweimaligen Waschen mit jeweils 5.0 mL THF_(abs.) erhielt man 30.0 mg (44.6 μmol) eines schwarzen Feststoffes. Die Ausbeute betrug 16.7 % Fe(III)TAA-c.

Charakterisierung:

Elementaranalyse

$C_{30}H_{38}O_8N_4FeCl$ (673.9)

Berechnet: Fe 8.29

Gefunden: Fe 6.44

Zwei Lösemittelmoleküle THF wurden in die Berechnung mit einbezogen.

$C_{38}H_{54}O_{10}N_4FeCl$ (818.2)

Berechnet: Fe 6.83

Gefunden: Fe 6.44

MS-Molmassenfeinbestimmung

Hochauflösung (ESI-TOF)

Berechnet: 673.1723

Gefunden: 673.1760

Abweichung: 5.4 ppm

ESR [*g*-Werte]

Fest/290 K: 2.24; 2.01; 1.95

Fest/77 K: 8.20; 4.20

Alternative Darstellung mit Eisen(II)chlorid unter schonender Luft-sauerstoffoxidation

In einer wasserfreien Rückflussapparatur wurden unter Argon 24.5 mg (193.2 μ mol) Eisen(II)chlorid vorgelegt und in 5.0 mL THF_(abs), welches 10 Minuten mit Argon begast wurde, bei Zimmertemperatur gelöst. Nach der Zugabe von 125.8 mg (512.7 μ mol) Triphenylamin wurde die Lösung auf 60 °C erwärmt. Nun wurden 100.0 mg (171.0 μ mol) Ligand in 25 mL THF_(abs) gelöst und zügig zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde 30 min. bei vorgegebener Temperatur gerührt.

Anschließend wurde das Reaktionsgefäß der umgebenden Raumluft zugänglich gemacht und weitere 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurde filtriert und drei bis vier mal mit je 5.0 mL THF gewaschen. Man erhielt 95.0 mg (141.2 μ mol) eines schwarzen Feststoff. Die Ausbeute betrug 82 %. Es wurde eine Eisenanalyse durchgeführt und ein UV-Vis Spektrum aufgenommen.

Charakterisierung:

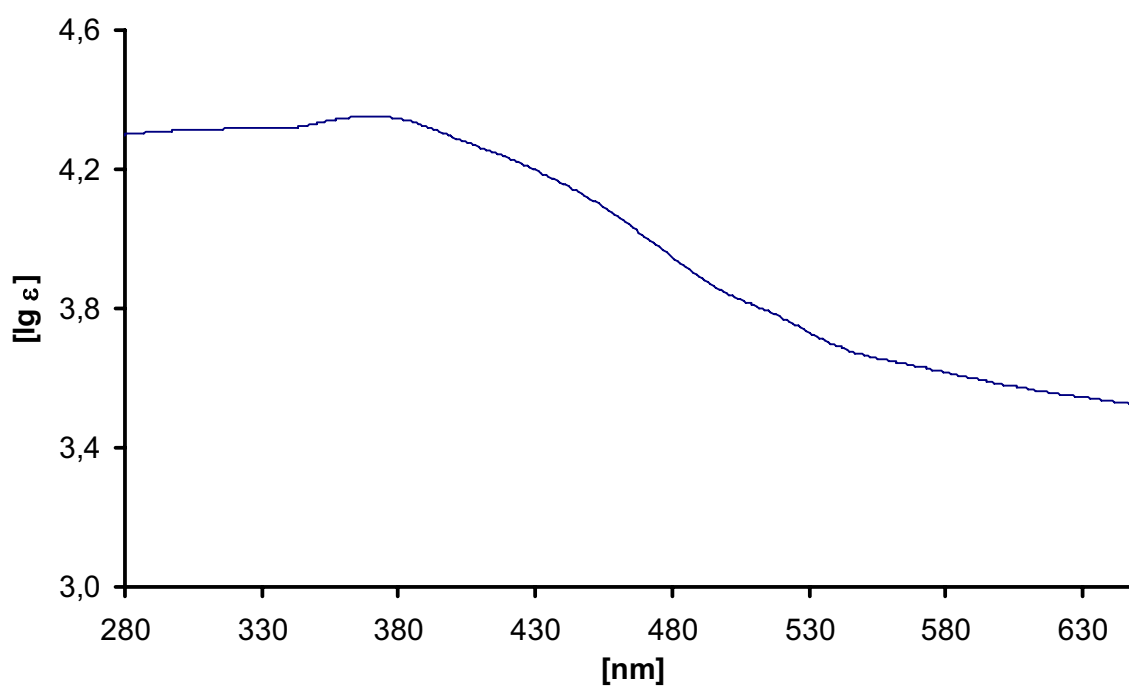
Elementaranalyse

 $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_4\text{FeCl}$ (673.9)

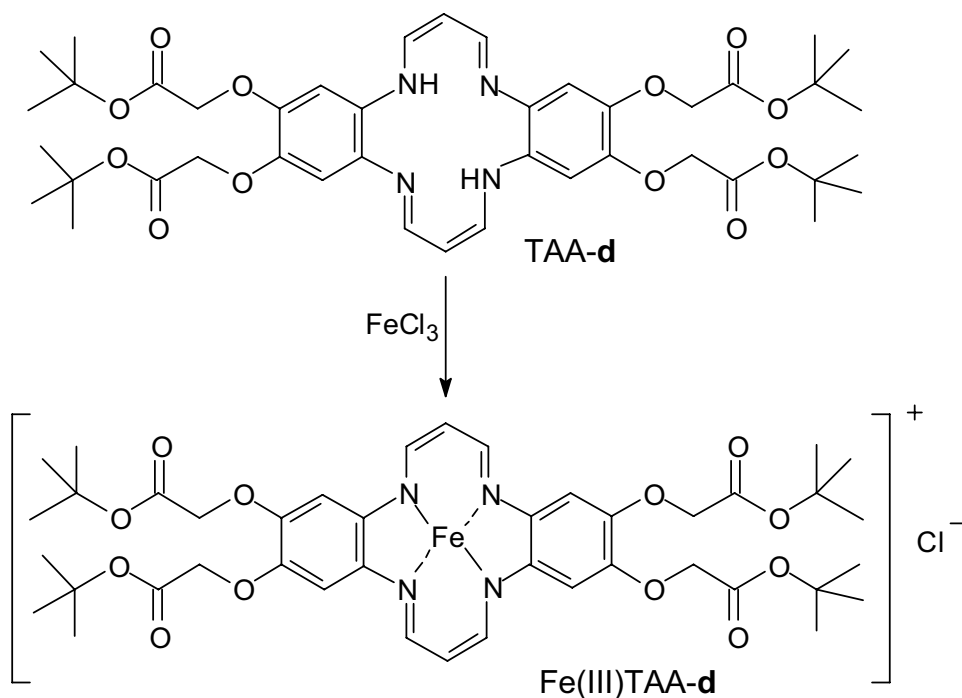
Berechnet: Fe 8.29

Gefunden: Fe 8.21

UV/Vis-Spektrum

**Abb. 45:** UV/Vis-Spektrum von Fe(III)TAA-**c** (20 µM) in DMF: λ_{max} (lg ϵ) = 4.35 (371 nm)

6.6.2 Darstellung von 2,3,11,12-(acetoxyessigsäure-*tert*-butylester)-dibenzo-[b,i]-[1,4,8,11] tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-d)



In einer Rückflussapparatur wurden unter Argonatmosphäre 72.8 mg (296.7 μmol) Triphenylamin zusammen mit 16.1 mg (99.2 μmol) Eisen(III)chlorid (wasserfrei) vorgelegt und in 2-3 mL sauerstofffreiem THF_(abs.) gelöst. Anschließend wurden 80.0 mg (98.9 μmol) Ligand bei 60 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten in 10 mL THF_(abs.) zugetropft.

Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 3:1 R_f-Wert des Liganden 0.6-0.7). Nach 15 Stunden wurde der Komplex mittels Filtration entfernt und zwei mal mit je 2.0 mL THF_(abs.) gewaschen. Die Verbindung wurde im Vakuum getrocknet. Es lagen 33.3 mg (36.7 μmol) eines feinkörnigen, schwarzen Feststoffes mit einem Zersetzungspunkt oberhalb 350 °C vor. Die Ausbeute betrug 37.5 % Fe(III)TAA-d.

Charakterisierung:

Elementaranalyse

C₄₂H₅₄O₁₂N₄FeCl (898.2)

Berechnet: Fe 6.22

Gefunden: Fe 5.60

Nimmt man die beiden Lösemittelmoleküle THF mit in die Berechnung auf, so erhält man folgendes Ergebnis:

$\text{C}_{50}\text{H}_{70}\text{O}_{14}\text{N}_4\text{FeCl}$ (1042.4)

Berechnet: Fe 5.36

Gefunden: Fe 5.60

Alternative Darstellung mit Eisen(II)chlorid und schonender Luftsauerstoff-oxidation

In einer Rückflussapparatur (Argonatmosphäre) wurden 17.3 mg Eisen(II)chlorid vorgelegt und in 5.0 mL $\text{THF}_{(\text{abs})}$, welches 10 Minuten mit Argon begast wurden, bei Zimmertemperatur gelöst. Nach der Zugabe von 90.9 mg (370.1 μmol) Triphenylamin wurde die Lösung auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurden 100.0 mg (123.6 μmol) Ligand in 25 mL $\text{THF}_{(\text{abs})}$ gelöst und zügig zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde 30 Minuten bei vorgegebener Temperatur gerührt. Nach Beendigung wurde das Reaktionsgefäß der umgebenden Raumluft zugänglich gemacht und weitere 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurde zentrifugiert und drei bis vier mal mit je 5.0 mL THF gewaschen. Man erhielt 75.0 mg (83.5 μmol) eines schwarzen, pulvrigen Feststoff mit einem Zersetzungspunkt oberhalb 350 °C. Die Ausbeute betrug 67.3 %. Es wurde ebenfalls eine Eisenanalyse durchgeführt.

Elementaranalyse

$\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{FeCl}$ (898.2)

Berechnet: Fe 6.22

Gefunden: Fe 6.15

ESR [*g*-Werte]

Fest/293 K: 2.27; 2.01; 1.87

Fest/77 K: 8.70; 4.45

DMSO/77 K: 7.40; 5.10; 4.17; 2.00

UV/Vis-Spektrum

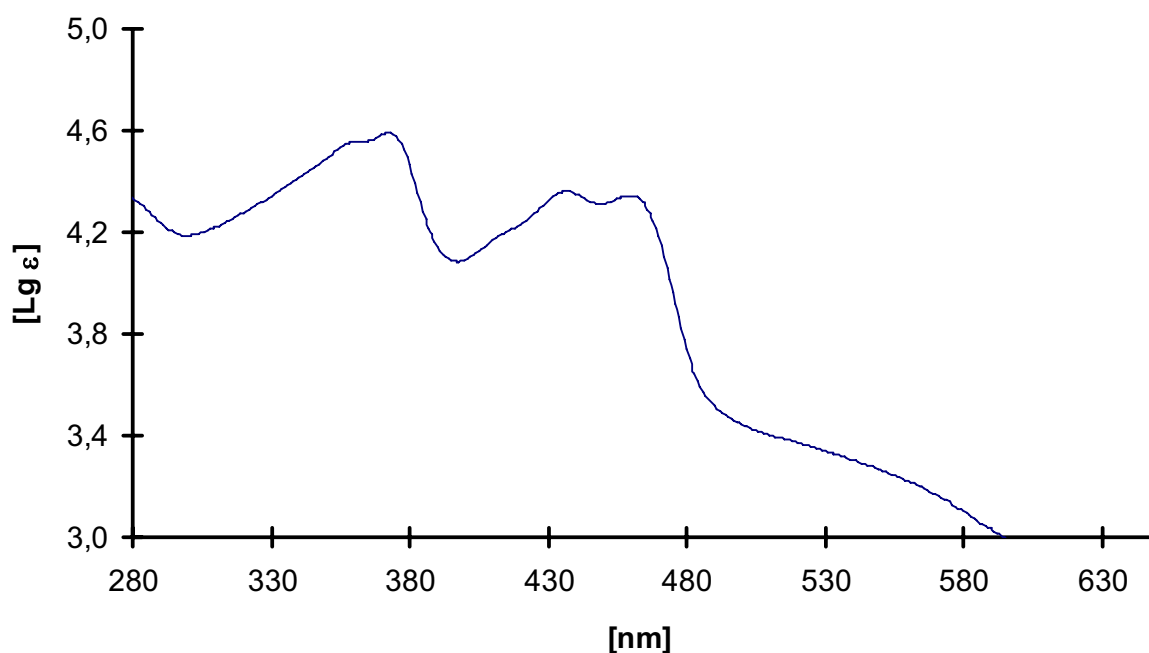
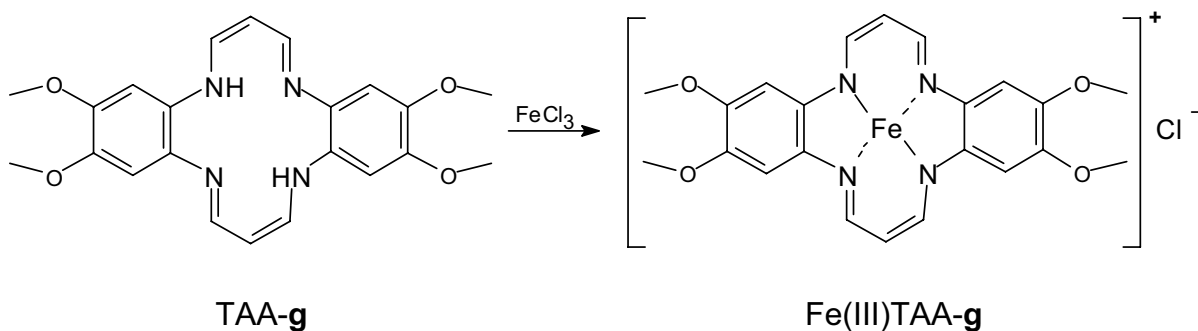


Abb. 46: UV/Vis-Spektrum von Fe-TAA-d (20 µM) in DMF: λ_{\max_1} ($lg \epsilon$) = 4.56 (361 nm); λ_{\max_2} ($lg \epsilon$) = 4.59 (373 nm); λ_{\max_3} ($lg \epsilon$) = 4.36 (437 nm); λ_{\max_4} ($lg \epsilon$) = 4.34 (460 nm)

6.6.3 Darstellung von 2,3,11,12-Tetramethoxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-g)



In einer sauerstofffreien Rückflussapparatur wurden zunächst 65.1 mg (0.27 mmol) Triphenylamin zusammen mit 14.3 mg (88.2 µmol) Eisen(III)chlorid (wasserfrei) vorgelegt und in 10 mL $THF_{(abs)}$, welches 10 Minuten mit Argon begast wurden gelöst. Anschließend wurden 71.5 mg (88.4 µmol) Ligand bei 60 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten in 35 mL $THF_{(abs.)}$ zugetropft. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Laufmittel Toluol/Ethylacetat

3:1 $R_{f(\text{Ligand})}$ 0.6-0.7). Nach 12 Stunden wurde filtriert und zwei mal mit je 2.0 mL THF_(abs.) gewaschen. Die Verbindung wurde im Vakuum getrocknet. Es lag ein feinkörniger, schwarzer Feststoff vor mit einem Zersetzungspunkt oberhalb 350 °C. Die Ausbeute betrug 14.9 mg (29.9 μmol) 2,3,11,12-Tetramethoxy-dibenzo-[*b,i*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (34.0 %).

Charakterisierung

Elementaranalyse

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4\text{FeCl}$ (497.7)

Berechnet: Fe 11.22

Gefunden: Fe 9.94

Da ein Lösemittelmolekül Tetrahydrofuran die Verbindung koordiniert musste die Kalkulation dahingehend geändert werden:

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_4\text{FeCl}$ (569.1)

Berechnet: Fe 9.80

Gefunden: Fe 9.93

MS-Molmassenfeinbestimmung

Hochauflösung (ESI-TOF)

Berechnet: 497.0674

Gefunden: 497.0680

Abweichung: 1.2 ppm

ESR [*g*-Werte]

Fest/77 K:: 2.24; 2.00; 1.94; 8.90; 4.28

DMSO/77 K: 2.19; 2.14; 1.97; 8.00; 5.10; 4.24

UV/Vis-Spektrum

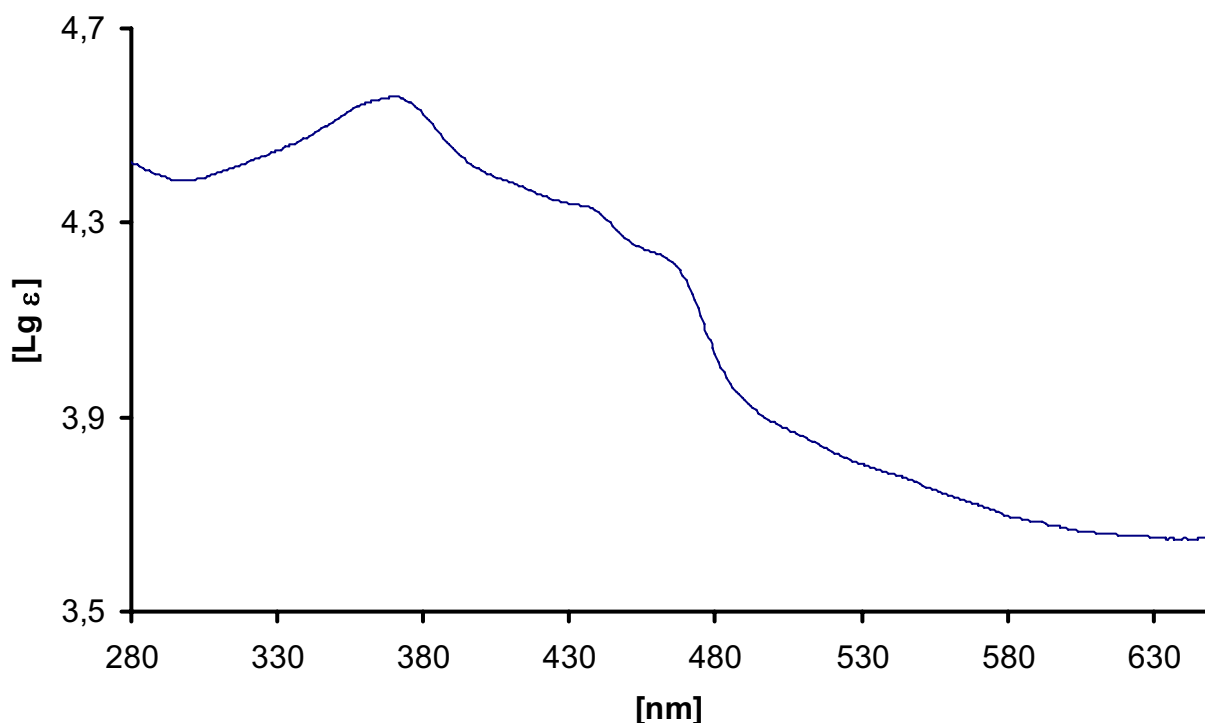


Abb. 47: UV/Vis-Spektrum von Fe(III)TAA-g (20 µM) in DMF: $\lambda_{\text{max}1}$ (lg ϵ) = 4.55 (374 nm); $\lambda_{\text{max}2}$ (lg ϵ) = 4.32 (440 nm); $\lambda_{\text{max}1}$ (lg ϵ) = 4.22 (465 nm)

Alternative Darstellung durch milde Luftsauerstoffoxidation

In einer sauerstofffreien Rückflussapparatur (Argon) wurden 34.8 mg (274.5 µmol) Eisen(II)chlorid vorgelegt und in 5.0 mL THF_(abs), welches 10 Minuten mit Argon begast wurde, bei Zimmertemperatur gelöst. Nach der Zugabe von 180.3 mg (0.73 mmol) Triphenylamin wurde die Lösung auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurden 100.0 mg (0.25 mmol) Ligand in 25 mL THF_(abs) gelöst und zügig zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde 30 min. bei vorgegebener Temperatur gerührt. Nach Beendigung wurde das Reaktionsgefäß der umgebenden Raumluft zugänglich gemacht und weitere 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Anschliessend wurde zentrifugiert und mit THF aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Dieser Vorgang wurde so oft wiederholt, bis der Eisengehalt konstant blieb. Man erhielt 4.8 mg (9.6 µmol) eines schwarzen, pulvrigen Feststoffes. Die Ausbeute betrug 4 % Fe(III)TAA-g. Es liegt eine Eisenanalyse vor.

Elementaranalyse

 $C_{22}H_{22}O_4N_4FeCl$ (497.7)

Berechnet: Fe 11.22

Gefunden: Fe 11.84

Alternative Darstellung mit Tris(*p*-bromphenyl)ammonium-hexachloroantimonat als Oxidationsmittel

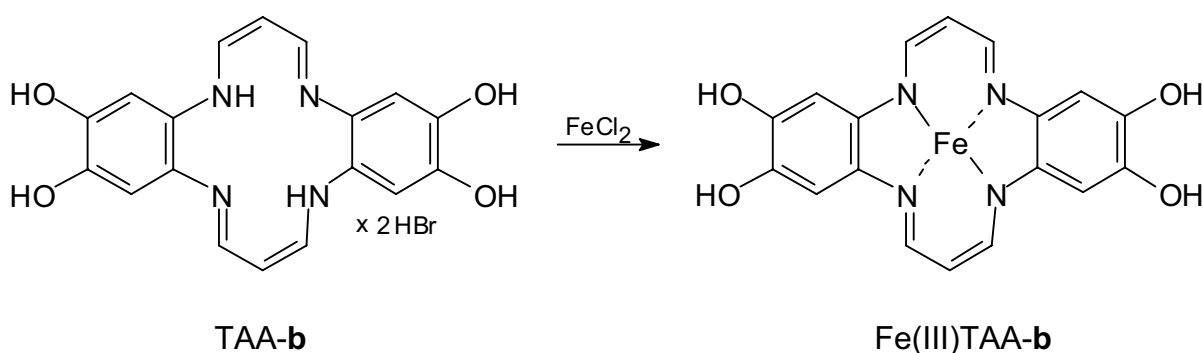
Unter Sauerstoffausschluss wurden 41.7 mg $FeCl_2$ in 5.0 mL $THF_{(abs.)}$ gelöst. Anschließend wurden 361.5 mg (0.74 mmol) Tris(*p*-bromphenyl)amin zugegeben und auf 60 °C erwärmt. Hierzu wurden 100 mg (0.25 mmol) des Liganden in 40 mL $THF_{(abs.)}$ gelöst und innerhalb von fünf Minuten zugetropft. Nach 45 Minuten Rühren wurde eine Lösung bestehend aus Tris(*p*-bromphenyl)ammonium-hexachloroantimonat in 2.0 mL DMSO/THF (1:1 v/v) rasch hinzugefügt. Nach weiteren 20 Minuten bei 60 °C wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt. Nach drei Stunden wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit zwei mal je einem Milliliter absolutiertem THF gewaschen. Die Trocknung erfolgte im Ölpumpenvakuum. Man erhielt in 10proz. Ausbeute 12.4 mg (29.4 μ mol) der Zielverbindung mit einem Zersetzungspunkt oberhalb 350 °C. Es liegt eine Eisenanalyse vor.

Elementaranalyse

 $C_{22}H_{22}O_4N_4FeCl$ (497.7)

Berechnet: Fe 11.22

Gefunden: Fe 10.88

6.6.4 Darstellung von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(II)komplex (Fe(II)TAA-b)

In einer wasserfreien Rückflussapparatur wurden unter Argonatmosphäre 441.1 mg (1.80 mmol) Triphenylamin mit 76.1 mg (0.60 mmol) Eisen(II)chlorid vorgelegt und in 8.0 mL sauerstofffreiem THF_(abs) gelöst. Anschließend wurden 71.0 mg (0.15 mmol) Ligand, gelöst in 35 mL THF_(abs.) und bei 60 °C, innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Nach 30 Minuten wurde auf RT abgekühlt, das Rührwerk abgeschaltet und über Nacht auskristallisiert. Der Niederschlag wurde unter Schutzgas (Ar) filtriert und mit 5 mL THF gewaschen. Die Trocknung erfolgte im Vakuum. Man erhielt einen schwarzen Feststoff (Zersetzungspunkt > 350 °C). Die Ausbeute betrug 21.0 mg (51.7 µmol) 2,3,11,12-Tetrahydroxy -dibenzo-[b,i]-[1,4,8,11] tetraaza[14]annulen-eisen(II)-Komplex (37 %).

Charakterisierung

MS-Molmassenfeinbestimmung

Hochauflösung (ESI-TOF)

Berechnet: 406.0318 (incl. Na)

Gefunden: 406.0359

Abweichung: 10.0 ppm

Elementaranalyse

C₁₈H₁₄O₄N₄FeCl (406.18)

Berechnet: Fe 13.75

Gefunden: Fe 13.86

ESR [*g*-Werte]

Fest/77 K: 4.29; 4.07; 2.04

UV/Vis-Spektrum

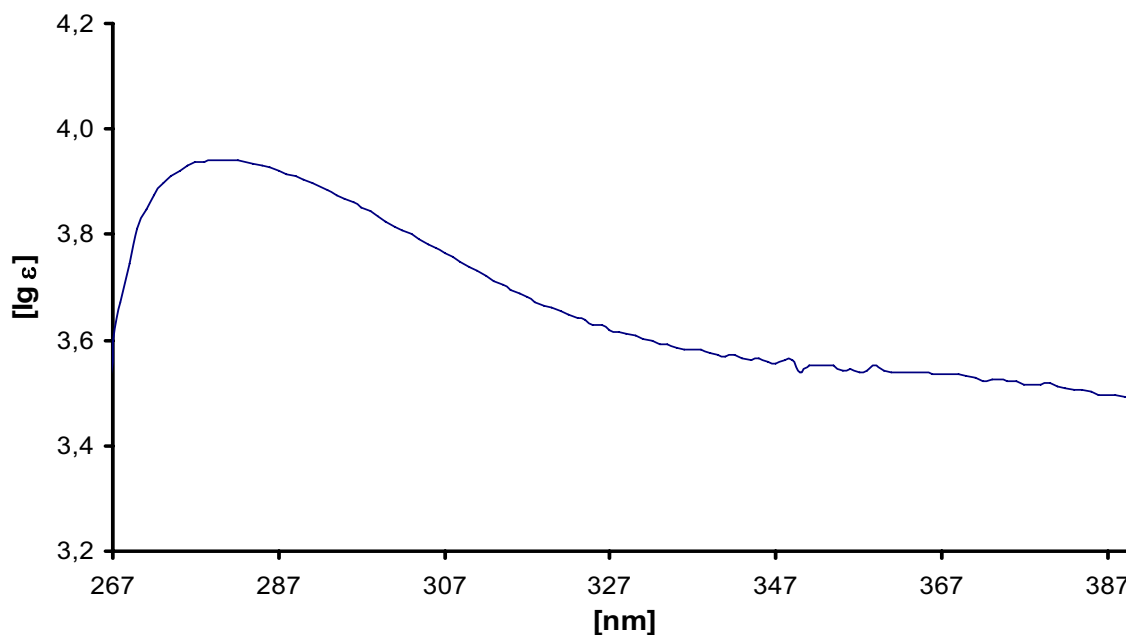
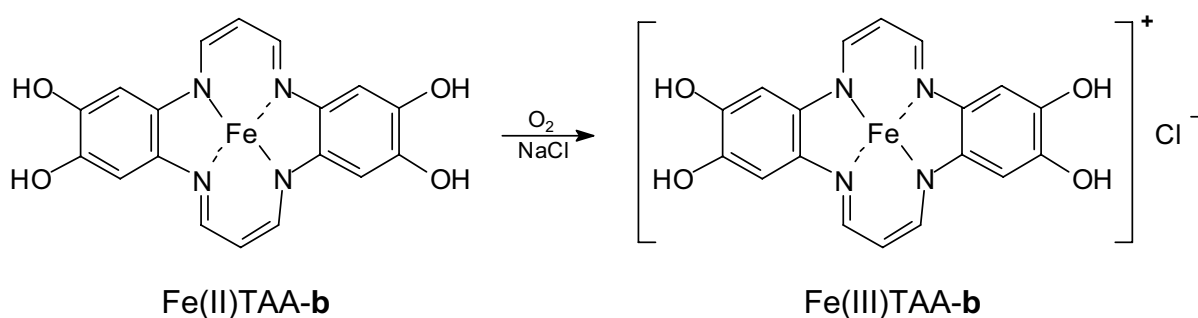


Abb. 48: UV/Vis-Spektrum von Fe(III)TAA-b (20 µM) in DMF: λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 0.75 (281 nm)

6.6.5 Darstellung von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(III)chlorid (Fe(III)TAA-b)



Zu 5.0 mL einer gesättigten Kochsalzlösung in THF wurden 21.7 mg (53.4 µmol) 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(II)-Komplex hinzu gegeben. Die Lösung wurde 12 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurde zentrifugiert und zwei mal mit je 1.0 mL THF gewaschen. Man erhielt ein schwarzes Pulver. Die Ausbeute betrug 8.0 mg (18.1 µmol) 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (33 %).

Charakterisierung

Elementaranalyse

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4\text{FeCl}$ (441.63)

Berechnet: Fe 12.65

Gefunden: Fe 13.73

UV/Vis-Spektrum

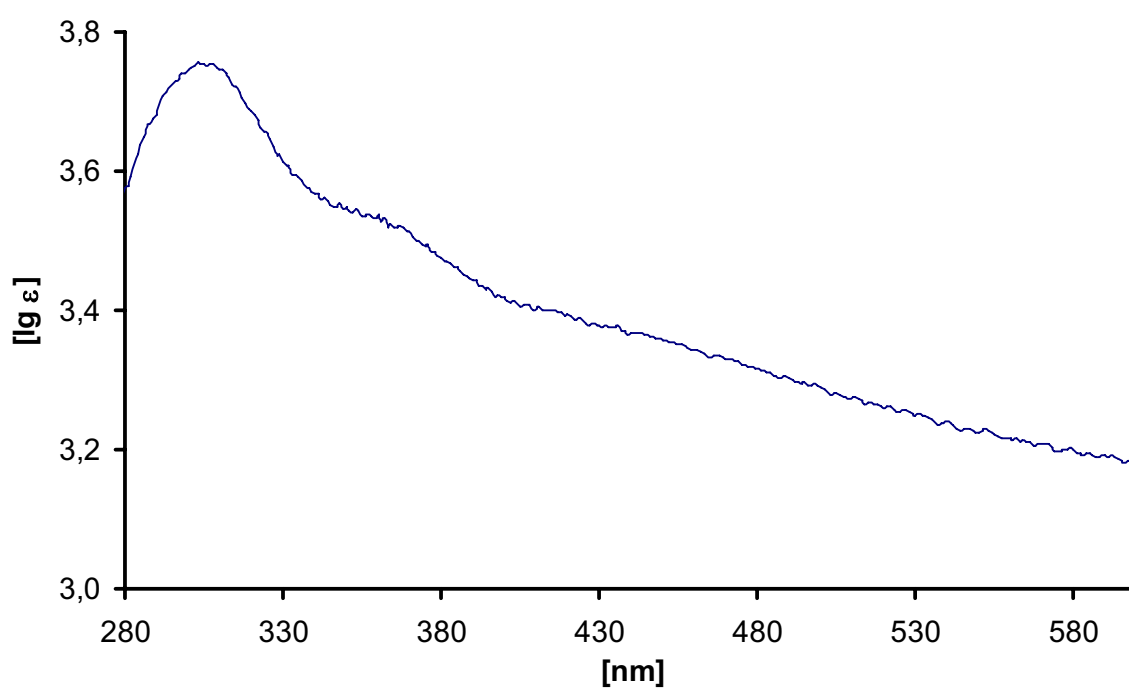
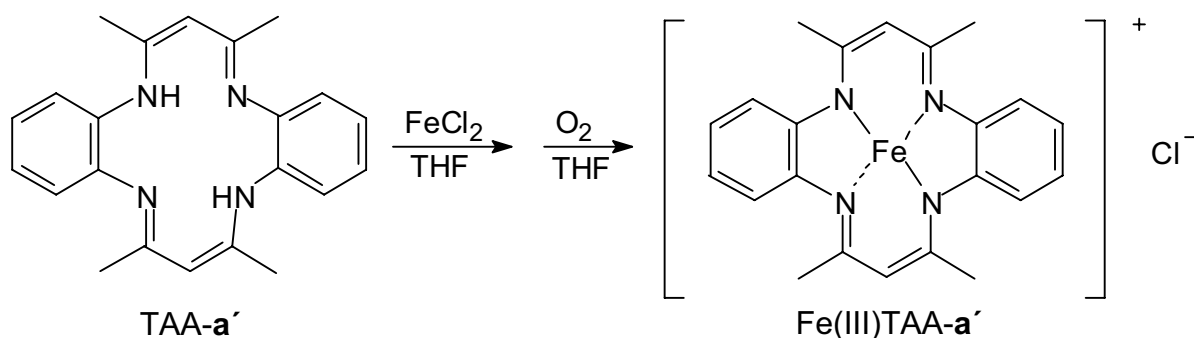


Abb. 49: UV/Vis-Spektrum von Fe(III)TAA-**b** (20 µM) in DMF: $\lambda_{\text{max}1}$ ($\lg \varepsilon$) = 3.75 (306 nm); $\lambda_{\text{max}2}$ ($\lg \varepsilon$) = 3.53 (362 nm)

6.6.6 Darstellung von 2,3,11,12-Tetramethyl-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen-eisen(III)chlorid^[83]



In einer wasserfreien Rückflussapparatur wurden unter Argon 24.5 mg (193.2 μmol) Eisen(II)chlorid in 6.0 mL $\text{THF}_{(\text{abs})}$ vorgelegt. Nach der Zugabe von 142.2 mg (579.6 μmol) Triphenylamin wurde die Lösung auf 60 °C erwärmt. Dann wurden 62.0 mg (180.0 μmol) Ligand in 12 mL $\text{THF}_{(\text{abs})}$ gelöst und innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde 50 Minuten gerührt. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurde die Reaktionslösung der umgebenden Raumluft zugänglich gemacht und weitere 15 Stunden gerührt. Anschließend wurde zentrifugiert und zwei bis drei mal mit je 5.0 mL THF aufgeschlämmt und erneut Zentrifugiert. Man erhielt einen braunen Feststoff (Zersetzungspunkt > 350 °C). Die Ausbeute betrug 2.5 mg 2,3,11,12-Tetramethyl-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)chlorid (3.2 %).

Charakterisierung

Elementaranalyse

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{FeCl}$ (433.74)

Berechnet: Fe 12.88

Gefunden: Fe 12.72

UV/Vis-Spektrum

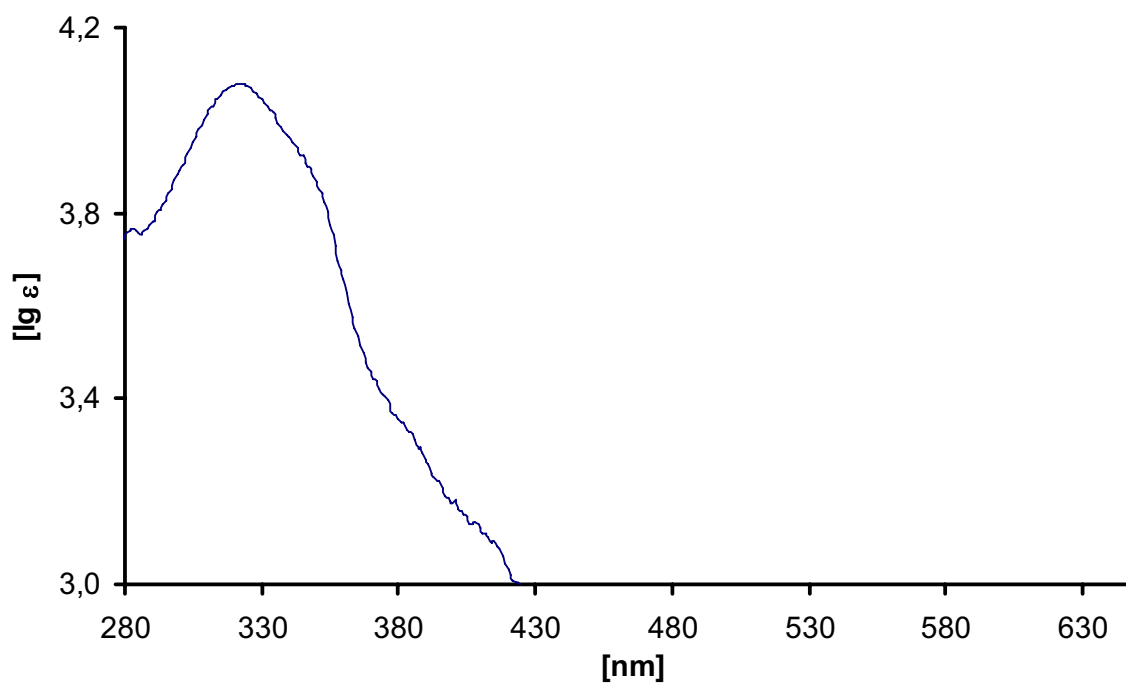
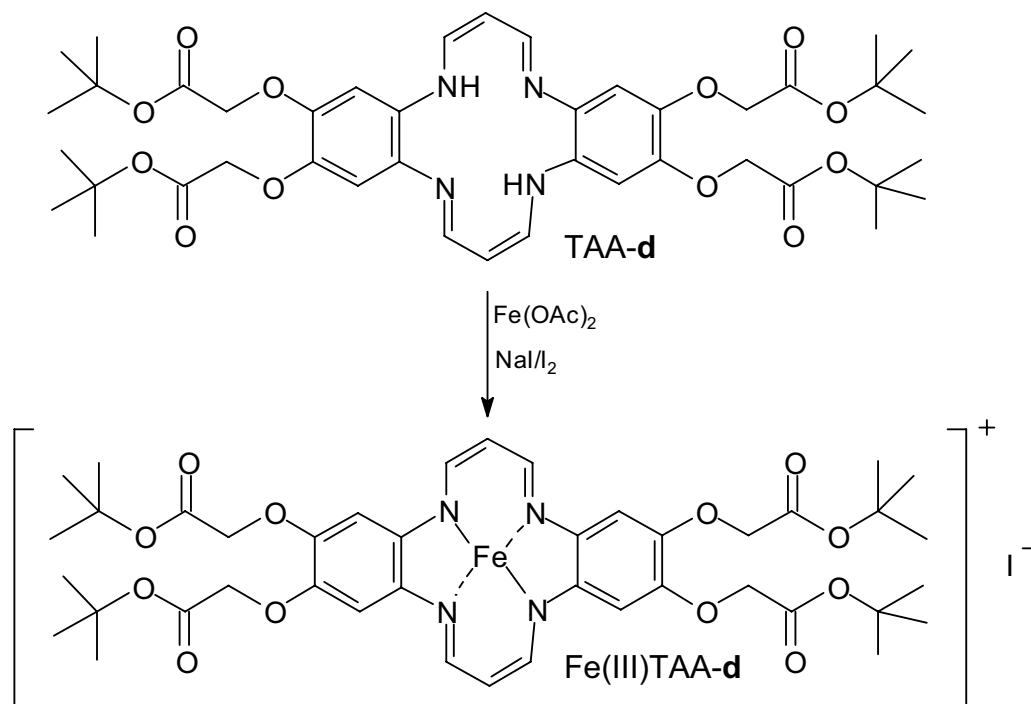


Abb. 50: UV/Vis-Spektrum von TAA-a' (20 µM) in DMF: $\lambda_{\text{max}_1}(\lg \varepsilon) = 4.07$ (325 nm)

ESR [g -Werte]

Fest/77 K: 2.30; 2.19; 1.97

Iodid-Komplexe

6.6.7 Darstellung von 2,3,11,12 Tetrakis-(acetoxyessigsäure-*tert*-butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid (Fe(III)TAA-d)

Es wurden 145.0 mg (0.18 mmol) des Liganden TAA-d gelöst und mit 31.2 mg (0.18 mmol) Fe(OAc)₂ umgesetzt. Als Lösemittel wurden 50 mL absolutisiertes und mit Argon begastes Methanol eingesetzt. Im Anschluss wurde nun 30.5 mg. (0.20 mmol) NaI im Überschuss zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 75-80 °C erwärmt und drei Stunden gerührt. Hiernach wurden 22.5 mg (0.18 mol) Iod zugegeben. Nach einer weiteren halben Stunde wurde bei 45 °C filtriert. Man erhielt einen schwarzen Feststoff (Zersetzungspunkt oberhalb 350 °C). Die Ausbeute betrug 37.6 mg (38.0 µmol) Tetrakis-(acetoxyessigsäure-*tert*-butylester)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid (21 %).

Charakterisierung

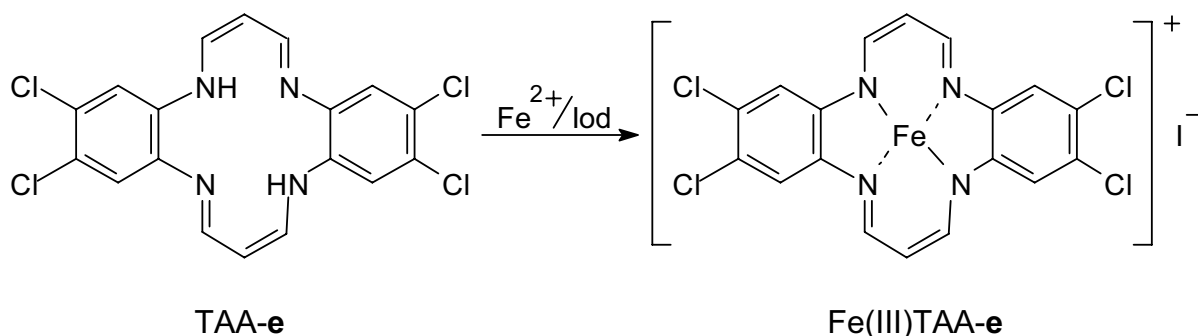
Elementaranalyse

C₄₂H₅₄FeIN₄O₁₂ (989.66)

Berechnet: C 50.97 H 5.50 N 5.66 Fe 5.64

Gefunden: C 50.58 H 5.80 N 5.34 Fe 5.37

6.6.8 Synthese des 2,3,11,12-Tetrachlor-dibenzo-[a,h]-1,4,8,11 tetraaza[14]-annulen-eisen(III)iodid (Fe(III)TAA-e)



In einer geschlossenen Reaktionsapparatur wurden unter Ausschluss von Sauerstoff 56.1 mg (0.132 mmol) der Tetrachlorverbindung in 30.0 mL Dimethylformamid gelöst. Nachdem sich der Ligand gelöst hat, wurden 20.0 mg (0.139 mmol) Natriumiodid im 5proz. Überschuss zugegeben. Nach 10 Minuten wurden 23.0 mg (0.132 mmol) Eisen(II)acetat zugegeben. Die Lösung wurde nun auf 75 °C erhöht und zwei Tage gerührt. Danach konnte durch 16.7 mg (0.066 mmol) Iod die Oxidation durchgeführt werden. Etwa 20 Minuten nach der Zugabe wurde abgekühlt, um das Lösemittel mittels Kondensation bis zur Bildung eines Niederschlages zu entfernen. Hiernach wurde abfiltriert. Der braune Feststoff wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Zersetzungspunkt lag oberhalb 350 °C. Die Ausbeute betrug 42.7 mg (70.4 mmol) 2,3,11,12-Tetrachlor-dibenzo-[b,i]-[1,4,8,11] tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid (30%)

Charakterisierung:

UV/Vis-Spektrum

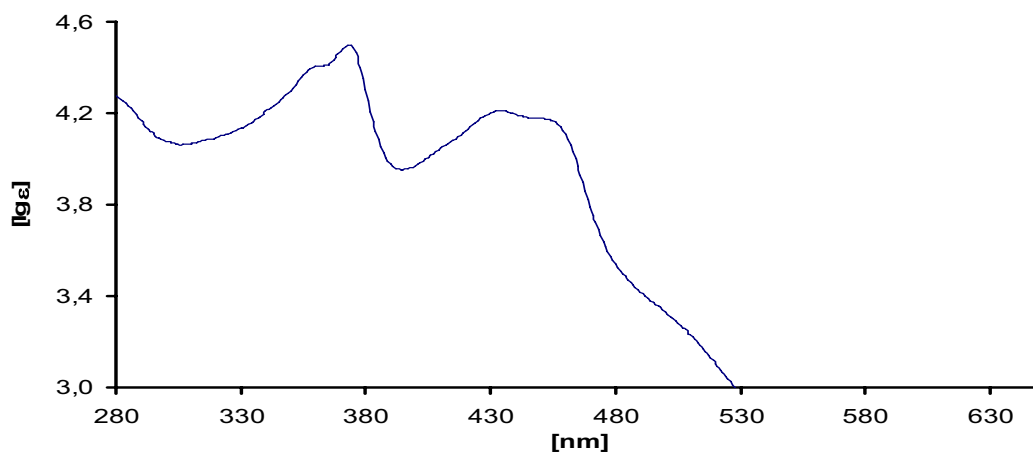
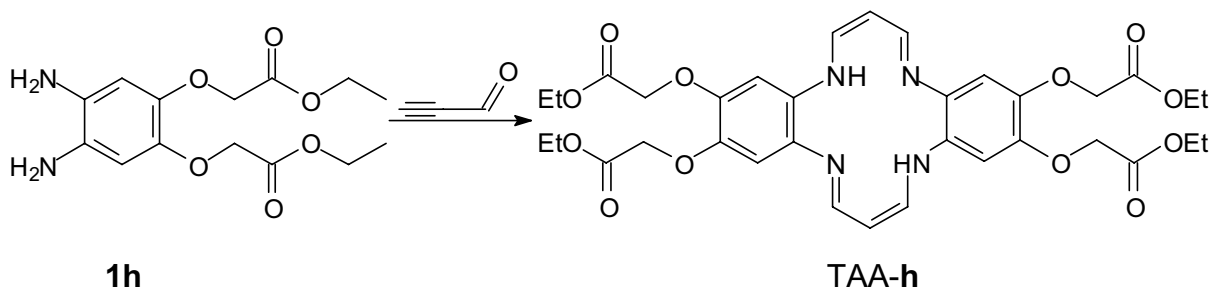


Abb. 51: UV/Vis-Spektrum von Fe(III)TAA-e (20 μM) in DMF: $\lambda_{\max 1}$ (lg ϵ) = 4.41 (361 nm); $\lambda_{\max 2}$ (lg ϵ) = 4.49 (375 nm); $\lambda_{\max 3}$ (lg ϵ) = 4.21 (435 nm); $\lambda_{\max 4}$ (lg ϵ) = 4.16 (456 nm)

6.7 Syntheseversuche

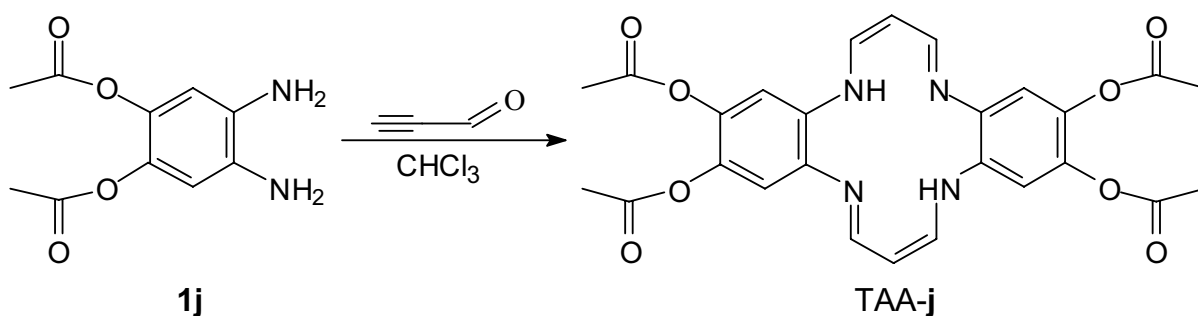
6.7.1 Darstellung von 2,3,11,12-Tetra-(acetoxyessigsäure-ethylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-h)



In einer Rückflussapparatur wurden 7.61 g (26.7 mmol) 4,5-Diamino-bis(1,2-acetoxyessigsäureethylester) unter Sauerstoffausschluss (Ar) in 150 mL Ethanol vorgelegt. Nachdem sich das Diamin gelöst hatte, wurden 1.44 g (26.6 mmol) Propinal (gelöst in 25 mL Ethanol) langsam zugetropft. Es kam zu einem Farbumschlag von braungelb nach dunkelbraun. Nach zwei Stunden wurden weitere 0.50 g (9.20 mmol) Propinal bei 55 °C zugegeben. Anschließend wurde auf 90 °C erwärmt und fünf Stunden gerührt. Folgende Reinigungsversuche wurden durchgeführt:

1. Umkristallisation in THF.
 2. Ausfällen der reinen Fraktion mit Diethylether in THF.
 3. Die ethanolische Reaktionslösung aus der Reduktion wurde eingeeengt.
- Es fiel ein oranger Feststoff aus, der nach dem ^1H -NMR-Spektrum nicht der Zielverbindung entsprach.

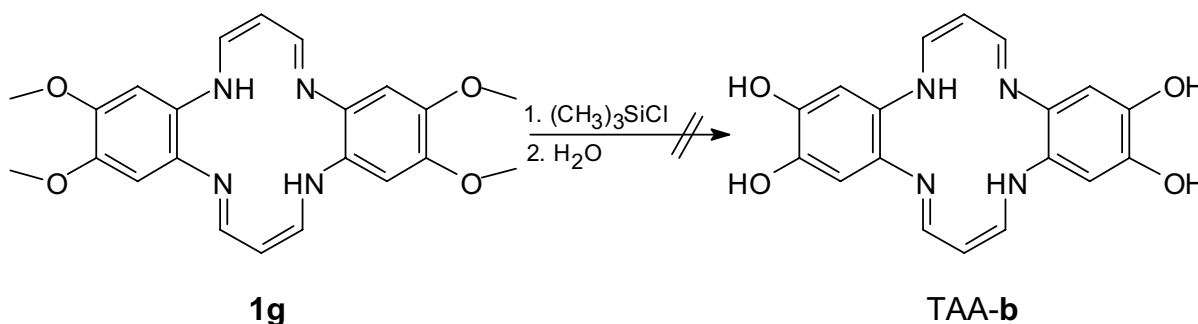
6.7.2 Syntheseversuch von 2,3,11,12-Acetoxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-(TAA-j)



Im Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 3.12 g (13.9 mmol) 4,5-Dinitro-1,2-phenylendiacetat in 50 mL deazidifiziertem Chloroform vorgelegt. Anschließend wurden 0.75 g (0.8 mL \cong 13.9 mmol) Propinal (gelöst in 10.0 mL Ethanol) zugetropft. Nach 18 Stunden bei 30 °C wurde filtriert. Man erhielt einen schwarzen, kristallinen Feststoff der sich als nicht spektroskopierbar erwies. Nachdem die Reaktionslösung auf 70 % ihres Volumens eingeeengt worden war, erhielt man nach schrittweise Zugabe von n-Hexan zur THF/Ligand-Lösung zunächst fünf Fraktionen. Die Zielverbindung war aus diesen Fraktionen mittels NMR-Spektroskopie nicht eindeutig zu identifizieren. Der Niederschlag welcher sich über Nacht im THF/n-Hexan Gemisch gebildet hatte, war ebenfalls ohne positiven spektroskopischen Nachweis.

6.7.3 Syntheseversuch von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-b) mit Methylsilanen

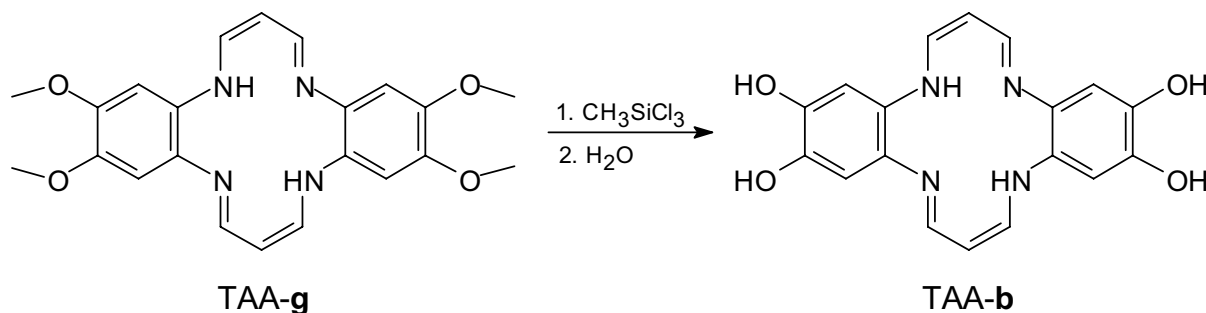
1. Mit Trimethylchlorsilan



In einer Rückflussapparatur wurden unter Argon 88.1 mg (0.59 mmol) Natriumiodid in 10 mL trockenem Acetonitril vorgelegt. Hierzu wurden portionsweise 63.8 mg (69.0 μ L \cong 0.59 mmol) Trimethylchlorsilan und anschließend 50.0 mg (1.23 mmol) der Tetramethoxyverbindung unter stetigem Rühren zugegeben. Der Reaktionsverlauf konnte mittels DC (Laufmittel: Hexan; $R_f(\text{Edukt}) = 0.2-0.3$) und $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie verfolgt werden. Nach Abschluss der Reaktion wurde hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Der Feststoff wurde mit je 10 mL wässriger Natriumthiosulfatlösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Der etherische Extraktionsrückstand wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde

abdestilliert. Man erhielt einen gelben Feststoff der keine charakteristischen Signale der Zielverbindung im ^1H -NMR aufwies.

2. Mit Trichlormethylsilan



In einer sauerstofffreien Rückflussapparatur wurden unter Argon 100.4 mg (0.67 mmol) Natriumiodid in 10 mL trockenem Acetonitril vorgelegt. Anschließend wurden bei Zimmertemperatur portionsweise 78.7 μL (100.09 mg \cong 0.67 mmol) Trichlormethylsilan und anschließend 57.0 mg (0.14 mmol) des Liganden TAA-g (gelöst in 5.0 mL CH_3CN) unter stetigem Rühren zugegeben. Die Reaktion konnte mittels ^1H -NMR verfolgt werden. Nach zwei Stunden wurde hydrolysiert und mit 3x20 mL Diethylether extrahiert. Der Feststoff wurde mit Natriumthiosulfatlösung, Wasser und Salzwasser gewaschen. Der Extraktionsrückstand wurde über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Als Rohprodukt wurde ein gelbbrauner amorpher Rückstand erhalten.

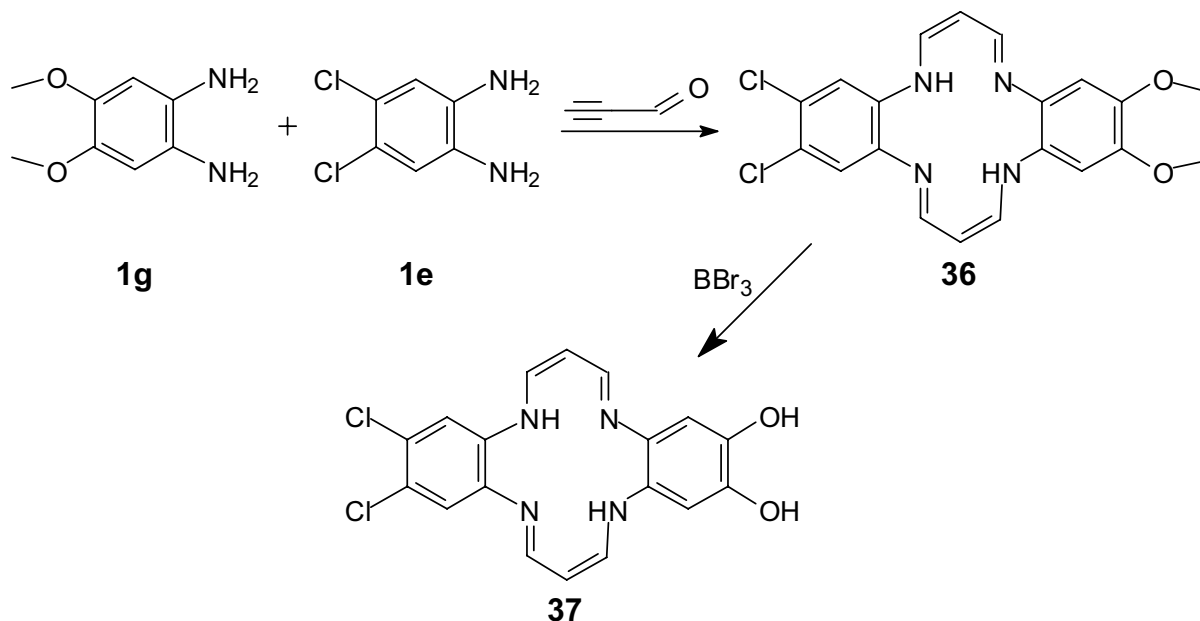
Reinigungsversuch: Zunächst wurde mit 40 mL Wasser hydrolysiert. Die Lösung wurde mit 3x40 mL Diethylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde sodann mit je 20 mL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, Wasser und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen.

Ergebnis der weiteren Untersuchung:

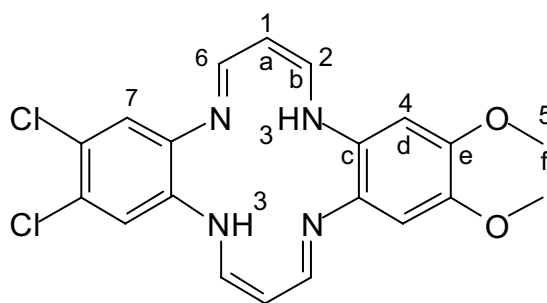
1. Die eingeeengte organische Phase wies hauptsächlich Signale unterhalb von 4 ppm auf (bis auf ein sehr breites Signal (6.1-7.0 ppm) Ein typisches Methylsilan-Signal war bei 0.9-1.1 ppm).
2. Wässrige Phase: Der Filtrückstand dieser Phase zeigte im ^1H -NMR Spektrum ausschliesslich Signale unterhalb 4.0 ppm, jedoch ohne Methylsilan.
3. Das bis zur Trockne eingeeengte Filtrat: Die Methylsilylgruppe war nicht zu sehen, allerdings ein Signal bei 1.8 und zwei Signale bei 3.7 und 3.9 ppm. Die auf eine Fragmentierung hindeuten.

4. Untersuchung der vereinigten Lösungen die zum Waschen der organischen Phase benutzt wurden, zeigte fünf Signale (m, 1.2 ppm; m, 5.2 ppm; s, 5.8 ppm; t, 12.2 ppm) von denen keines auf die Zielverbindung schliessen liess.

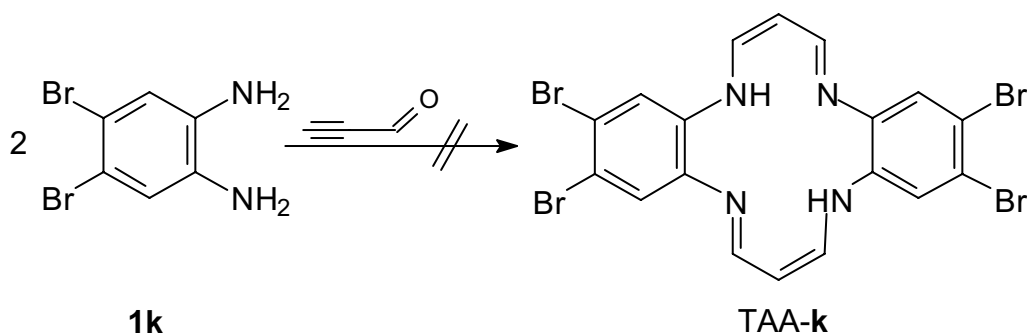
6.7.4 Darstellungsversuch von 2,3-Dichlor-11,12-dihydroxy-5,14-dihydro-dibenzo-[b,*l*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (37)



In einer trockenen, sauerstofffreien Rückflussapparatur wurden 2.63 g (14.9 mmol) 4,5 Diamino-1,2-dichlorbenzol und 2.5 g (14.9 mmol) 4,5 Diamino-1,2-dimethoxybenzol in 60 mL deazidifiziertem Chloroform vorgelegt. Die Emulsion wurde bei 40 °C in Lösung gebracht. Anschließend wurden dem Reaktionsgemisch 0.82 mL (14.9 mmol) Propinal zupipetiert. Nach vier Tagen unter Rückfluss wurde filtriert. Man erhielt einen braunen Feststoff der nach ^1H -NMR spektroskopischen Untersuchungen stark verunreinigt war. Nach Digeration in 3 mal 20 mL n-Heptan und Umkristallisation in Methanol blieben 1.4 g eines braunen Feststoffes zurück, welcher zu 80 Prozent die Tetrachlorverbindung und zu nicht unterscheidbaren Anteilen die Tetramethoxy und die Zielverbindung enthielt. Das Produktgemisch ließ sich Säulenchromatographisch nicht trennen, so dass nur eine ^1H -NMR spektroskopische Charakterisierung möglich war.

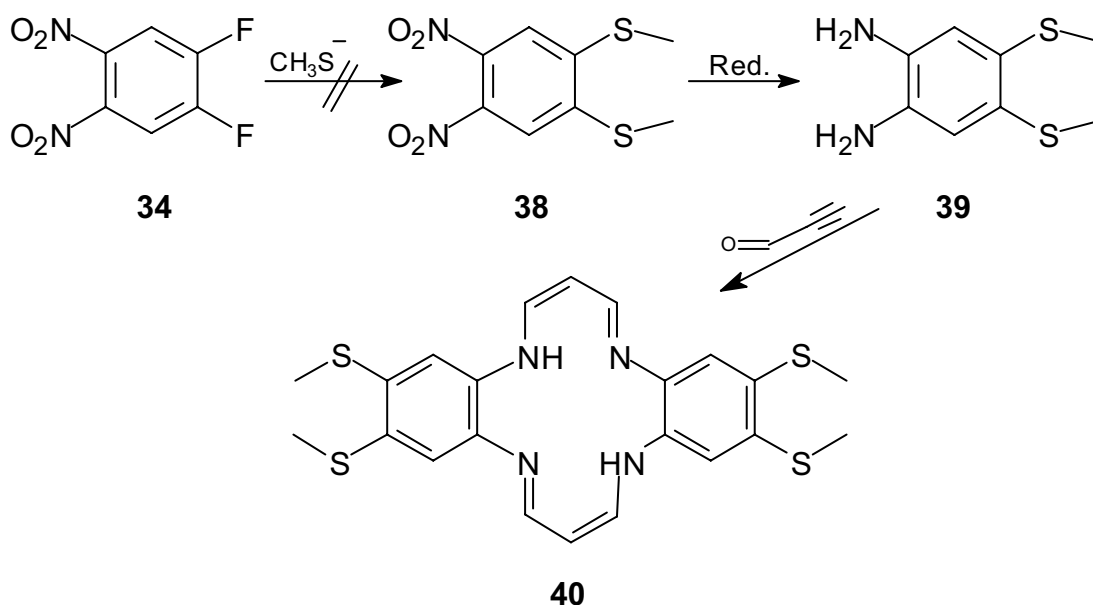
**¹H-NMR (500MHz, DMSO):**

δ [ppm] = 13.50 (t, 3J = 12.5 Hz, 2 H, 3-H), 7.57 (t, 3J = 11.4 Hz, 2 H, 6-H), 7.41 (t, 3J = 11.4 Hz, 2 H, 2-H), 6.96 (s, 2 H, 7-H) 6.50 (s, 2 H, 4-H), 4.96 (t, 3J = 12.5 Hz, 2 H, 1-H), 4.10 (s, 6 H, 5-H)

6.7.5 Syntheseversuch von 2,3,11,12-Tetrabrom-5,14-dihydro-dibenzo-[b,l]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-k)

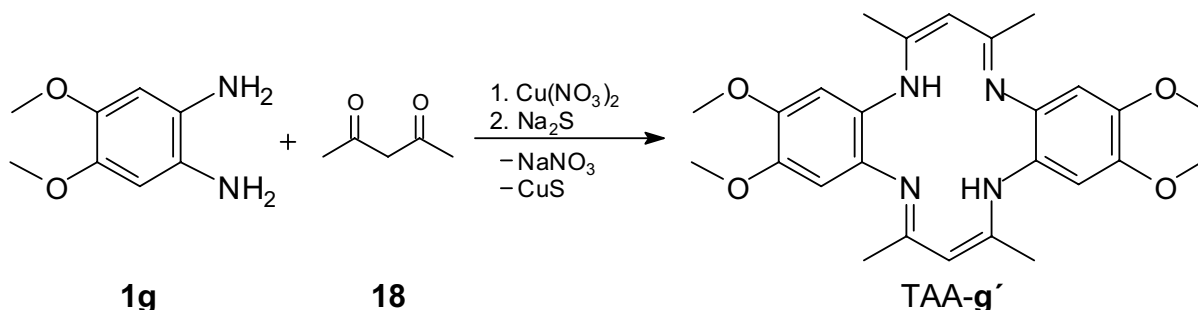
In einer trockenen, sauerstofffreien Rückflussapparatur wurden 260.0 mg (0.98 mmol) 4,5 Diamino-1,2-dibrombenzol vorgelegt. Der Feststoff wurde mit 40 mL THF_(abs.) in Lösung gebracht. Bei 40 °C wurden 0.056 mL (1.02 mmol) Propinal zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch drei Tage unter Rückfluss gerührt. Erhalten wurde ein nicht identifizierbaren brauner Feststoff, der im ¹H-NMR Spektrum keine Hinweise auf den Makrozyklus zeigte. Eine Wiederholung des Versuches mit fünf Tagen Reaktionsdauer oder veränderten Temperaturwerten erbrachte das gleiche Resultat.

6.7.6 Syntheseversuch von 2,3,11,12-Tetrakis-methylsulfanyl-5,14-dihydro-dibenzo-[b,*l*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen



Zur Darstellung des 1,2-Bis-methylsulfanyl-4,5-dinitro-benzol wurden 5.0 g (24.5 mmol) 1,2-Difluor-4,5-dinitrobenzol in ein Lösemittelgemisch aus 25 mL Ethylenglykol und 50 mL Pyridin_(abs.) vorgelegt. Anschließend wurde die Lösung im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter stetigem Rühren wurden vorsichtig 3.4 g (49.0 mmol) Natriummethylthiolat zugegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels ^1H -NMR Spektroskopie. Die Lösung war gelborange und hochviskos. Es konnte weder im eingedampften Rückstand noch in der Reaktionslösung die zu erwartende Verbindung **38** spektroskopisch identifiziert werden.

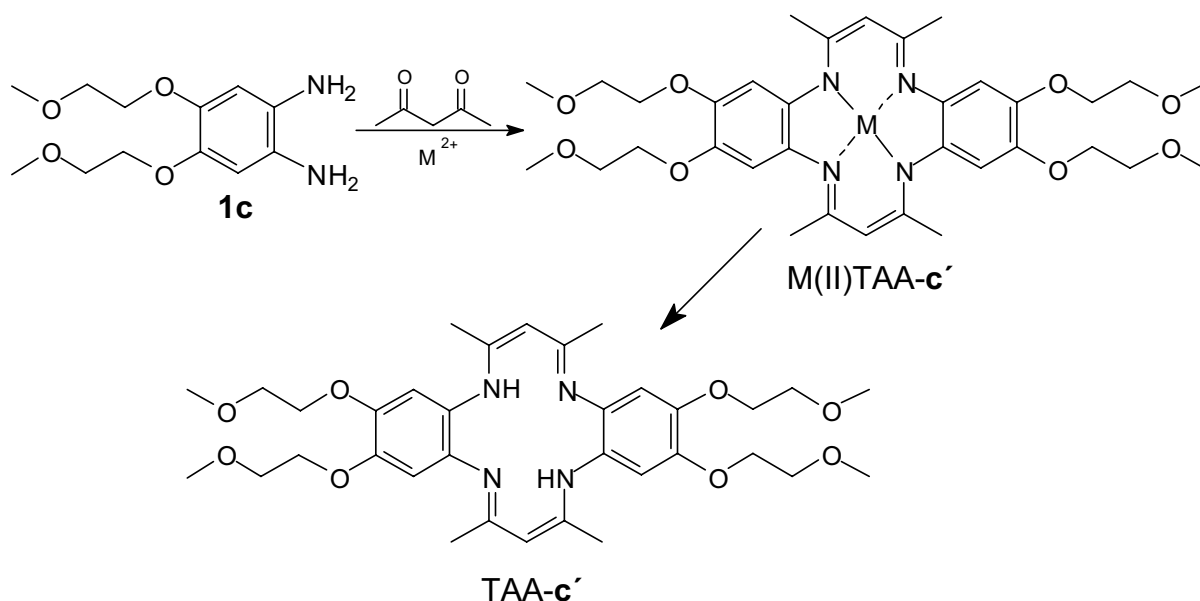
Templat-Syntheseversuche

6.7.7 Darstellungsversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetramethoxy-5,14-dihydro dibenzo-[b,*h*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen

In einer sauerstoff- und wasserfreien Rückflussapparatur wurden 1.27 g (5.10 mmol) Nickelacetat-tetrahydrat in Ethanol vorgelegt. Nach der Zugabe von 1.04 mL (1.01 g \cong 10.1 mol) Pentandion, ließ man zur Vorkomplexierung 10 Minuten Rühren. Nachdem das Salz gelöst war, konnten 1.70 g (10.1 mmol) des 1,2-Diamino 4,5-dimethoxybenzols in 50 mL Ethanol_(abs.) gelöst zugetropft werden. Die Reaktionslösung wurde nun 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Demetallisierung des Kupferkomplexes fand durch stöchiometrische Zugabe von Natriumsulfid statt. Nach der Trennung vom Filtrat wurden alle Fraktionen spektroskopisch untersucht. Es liessen sich keine spezifischen Ligandensignale identifizieren. Eine Synthesevariante wurde folgendermassen durchgeführt:

Es wurden 1.11 g (4.46 mmol) Nickelacetat-tetrahydrat und 1.5 g (8.92 mmol) 1,2-Diamino 4,5-dimethoxybenzol in 30 mL Ethanol_{abs.} gelöst, und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.915 mL (0.892 g \cong 8.92 mmol) Acetylaceton zugegeben und 48 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die anschließende Demetallisierung erfolgte analog der oben vorgestellten Methode in einer Eintopfreaktion. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, und zehn mal mit je 10 mL Methanol gewaschen. Die Trocknung erfolgte im Vakuum. Im $^1\text{H-NMR}$ zeigte sich jedoch kein Reinigungseffekt. Anschließend wurde in Aceton aufgenommen und mit Diethylether gefällt. Zwei Fraktionen wurden abfiltriert und untersucht. Das Ergebnis war Negativ. Die Lösung wurde einrotiert und ebenfalls untersucht, zeigte jedoch auch keine charakteristischen Signale im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum.

6.7.8 Darstellungsversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetrakis-(2-methoxy-ethoxy)-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,*h*]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen



M = Cu(II), Ni(II)

Die Synthese dieses Liganden wurde mit unterschiedlichen Reagenzien und Versuchsbedingungen ausprobiert.

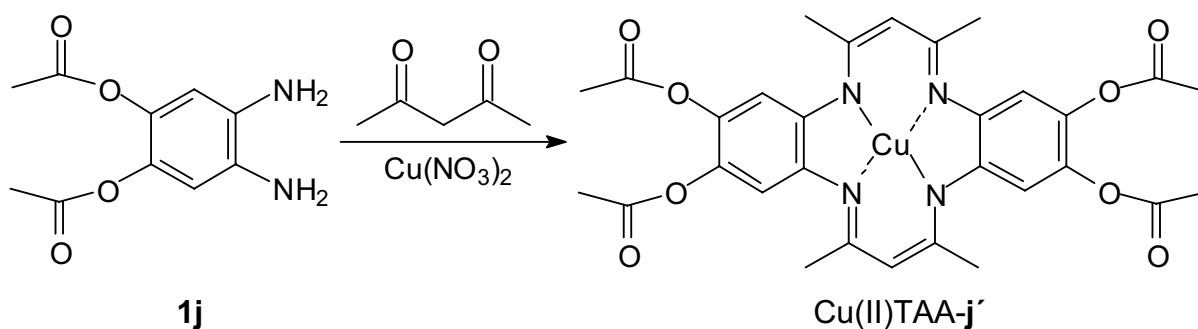
1. Nickeltemplatsynthese:

In einer wasserfreien und mit Argon begasten Rückflussapparatur wurden 5.0 g (18.5 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diaminobenzol und 2.30 g (9.25 mmol) Nickelacetat-tetrahydrat in 100 mL Methanol vorgelegt. Im Anschluss wurde die Lösung auf 50 °C erwärmt und im Zeitraum von 10 Minuten 1.85 g (18.5 mmol) Pentandion zugetropft. Nach 48 Stunden unter Rückfluss wurde der grüne Feststoff abfiltriert und getrocknet. Da sich die Zielverbindung Ni(II)TAA-c' spektroskopisch nicht identifizieren liess, wurde die Synthese modifiziert. Zunächst wurde analog verfahren. Die Demetallisierung wurde in einer Eintopfreaktion durchgeführt. Hierzu wurde trockene Salzsäure eingeleitet um den Liganden als Hydrochlorid zu fällen. Der Filtrerrückstand wurde getrocknet und in Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und anschließend filtriert. Die spektroskopische Analyse lieferte auch hier keine Hinweise auf den Liganden. In weiteren Versuchen wurde das Lösemittel gegen Ethanol ausgetauscht, Nickelacetat im 50 prozentigen Überschuss zugegeben und bei -18 °C kristallisiert. Jedoch führte keine der Modifikationen zur Zielverbindung.

2. Kupfertemplatsynthese

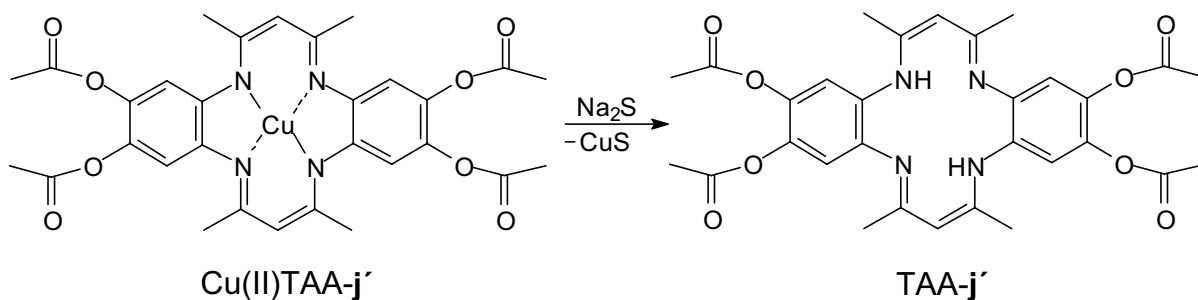
Analog zur Nickeltemplatsynthese wurde auch hier in einer wasserfreien Rückflussapparatur (unter Argon) zunächst 1.73 g (9.25 mmol) Kupfernitrat und 1.85 g (18.5 mmol) Pentandion in 25 mL THF vorgelegt. Dieser (blauen) Lösung wurden dann bei 50 °C mit 5 g (18.5 mmol) Diamin, welches zuvor in 75 mL Tetrahydrofuran gelöst wurde im Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Nach 48 Stunden unter Rückfluss wurde in einer Eintopfreaktion 0.78 g (10.0 mmol) Natriumsulfid zugegeben. Nach einer Stunde wurde das Kupfer(II)sulfid über eine D4-Fritte abfiltriert. Anschließend wurde die Lösung um 50 Prozent eingeeengt und 24 Stunden bei 7 °C gelagert. Der Filtrerrückstand wurde spektroskopisch untersucht. Keine der Fraktionen enthielt die Zielverbindung. Ebenso führten veränderte Reaktionsparameter wie die Wahl des Lösemittels, der Kupfersalze und der Temperatur nicht zum Tetraaza[14]annulen.

6.7.9 Darstellungsversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-acetoxy-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,*l*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen



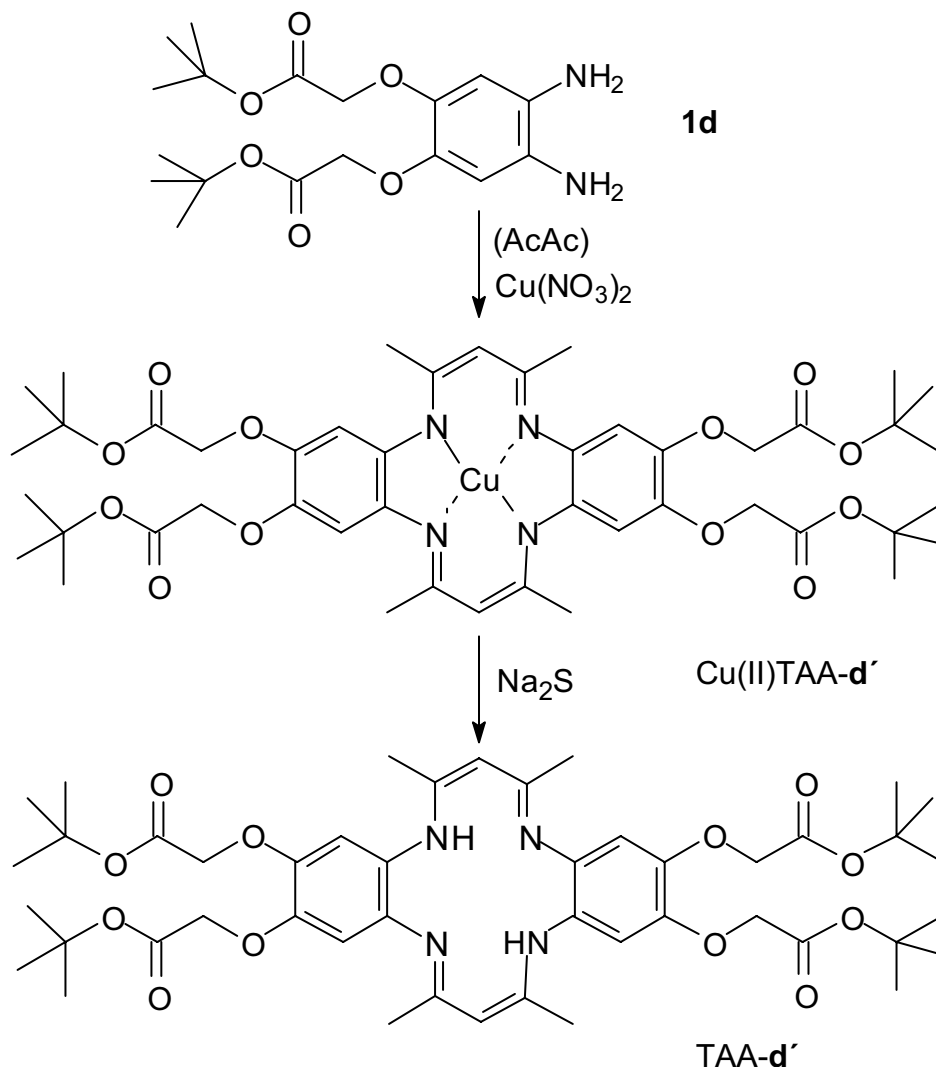
In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurden 0.43 g (1.77 mmol) Kupfer(II)nitrat-trihydrat in 110 mL Methanol gelöst. Zur Vorkomplexierung wurden nun 0.36 mL (0.35 g \cong 3.52 mmol) des 1,4-Pentandion hinzugefügt. Nachdem sich die Lösung blau gefärbt hatte, wurden 0.79 g (3.52 mmol) des 4, 5 Diamino-1,2-phenylendiaceat (gelöst in 15 mL THF) vorsichtig hinzugetropft. Daraufhin verfärbte sich die Lösung schwarz. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss weitere 48 Stunden gerührt.

Demetallisierungsversuch



Ein Aliquot (10.0 mL von 125 mL Lösung) wurde eingengt und mit einer stöchiometrischen Menge Na_2S versehen. Die Probe wurde verschlossen und über 72 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt. Da CuS nicht quantitativ ausgefallen war, wurde die Probe eine Stunde auf $60\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Der schwarze Niederschlag wurde abfiltriert und zur weiteren Analyse zurückgelegt. Ein Teil der Flüssigkeit wurde einrotiert und spektroskopiert. Nicht vollständig abgezogenes Lösemittel (Methanol) störte im Bereich der charakteristischen $^1\text{H-NMR}$ Peaks bei 4.8 ppm. Die Lösung wurde eingengt und mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Anschließend wurde das Lösemittel abgezogen und der Rückstand ein weiteres mal Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Das Natriumnitrat fällt im organischen Lösemittel aus. Es zeigten sich keine Signale der erwarteten Verbindung im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (CDCl_3 und DMSO).

6.7.9 Darstellungsversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetrakis-(acetoxyessigsäure-*tert*-butylester)-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[*b*,*l*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (TAA-d')

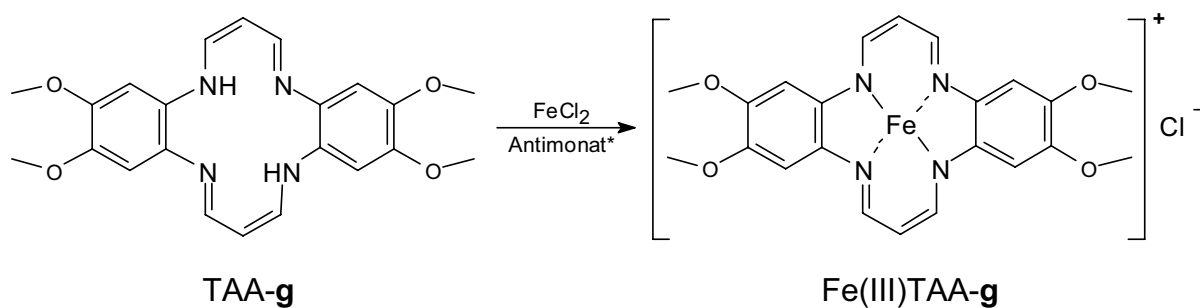


In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurden 0.43 g (1.77 mmol) Kupfer(II)nitrat-trihydrat in 110 mL Methanol gelöst. Zur Vorkomplexierung wurden 3.61 mL (0.35 g \cong 3.52 mmol) 1,4-Pentandion hinzugefügt. Die Lösung färbte sich von blau nach grün. Nun wurden 1.30 g (3.52 mmol) des 4,5-Diamino-1,2-acetoxyessigsäure-*tert*-butylester (gelöst in 15 mL THF) vorsichtig unter Schutzgas (Argon) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss 48h gerührt. Ein Aliquot (11.0 mL) wurde eingengt und mit einer stöchiometrischen Menge Na₂S versehen. Die Probe wurde verschlossen und über drei Tage bei RT weitergerührt. Um den Fällungsprozess des CuS zu optimieren wurde die Probe eine Stunde bei

60 °C gerührt. Der schwarze Niederschlag wurde abfiltriert. Die Lösung wurde eingeeengt und spektroskopiert. Es konnten keine charakteristischen Ligandensignale spektroskopiert werden. Die Extraktion wurde mit Dichlormethan und Wasser wiederholt. Es zeigte sich das gleiche Ergebnis.

Komplexierungsversuche

6.7.10 Komplexierungsversuch von 2,3,11,12-Tetramethoxy-5,14-dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,l]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen mit FeCl_2 und Oxidation mit Tris-(*p*-bromphenyl)-ammoniumhexachloroantimonat



In einer Rückflussapparatur wurden über Nacht 41.7 mg (330.0 μmol) FeCl_2 in 5.0 mL Tetrahydrofuran_(abs.) unter Argon gerührt. Zu der Lösung gab man 361.5 g (735.0 μmol) Tris-(*p*-bromphenyl)-amin hinzu und erwärmt auf 60 °C. Danach wurden 100.0 mg (245.0 μmol) des Liganden (gelöst in 15-20 mL THF_(abs.)) über den Zeitraum von 30 min zugetropft. Anschließend wurde 45 min bei 60 °C gerührt. Zur Oxidation des Eisen(II)-Ions wurde eine Lösung aus Tris-(*p*-bromphenyl)-ammoniumhexachloroantimonat in 2.0 mL THF/DMSO (1:1 v/v) schnell zugetropft und weitere 20 min gerührt. Die Lösung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt. Nach 3h wurde der Niederschlag abfiltriert und mit 1.0 mL THF_(abs.) gewaschen. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man einen schwarzen, pulverigen Feststoff. Dieser enthielt nach AAS 10 Prozent zuviel Eisen.

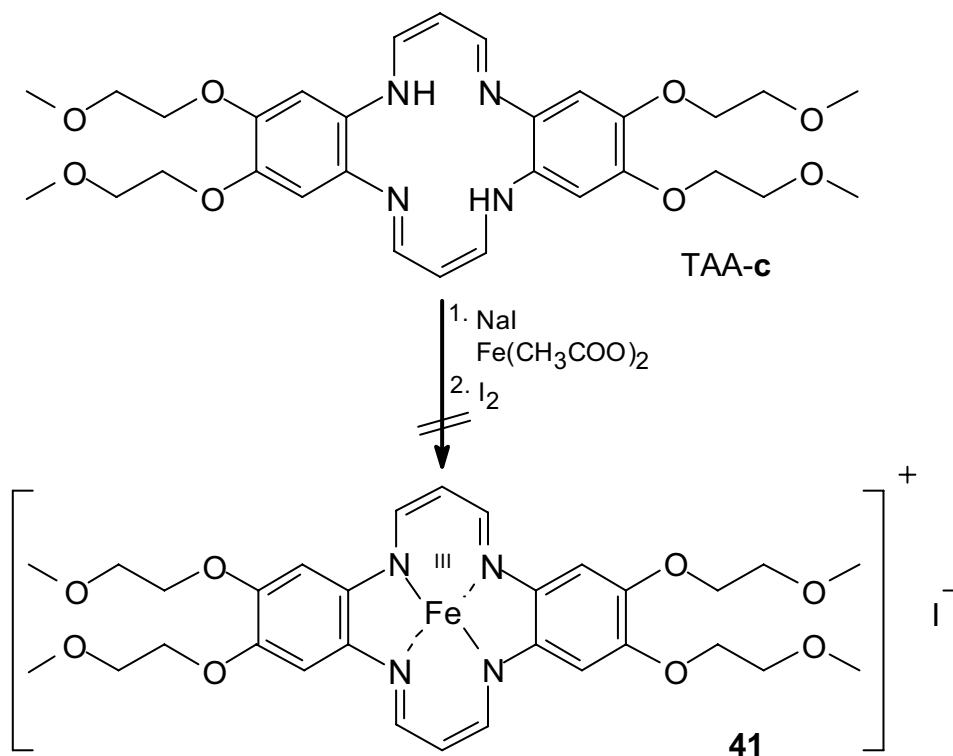
6.7.11 Komplexierungsversuch von 5,14-Dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,l]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-2,3,11,12-tetraol mit FeCl₂ und Oxidation mit Tris-(*p*-bromphenyl)-ammoniumhexachloroantimonat

In einer Rückflussapparatur wurden über Nacht 27.9 mg (220.0 µmol) FeCl₂ in 4.0 mL Tetrahydrofuran_(abs.) unter Argon gerührt. Nachdem sich die Pellets gelöst hatten gab man 281.3 mg (583.5 µmol) Tris-(*p*-bromphenyl)-amin hinzu und erwärmt auf 60 °C. Zu dieser Lösung wurden nun 100.0 mg (194.5 µmol) TAA-**b** gelöst in 15-20 mL THF_(abs.) über den Zeitraum von 20 min zugetropft. Anschließend wurde 30 min bei 60 °C gerührt. Zur Oxidation wurde eine Lösung aus Tris-(*p*-bromphenyl)-ammoniumhexachloroantimonat in 2.0 mL THF/DMSO (1:1 v/v) schnell zugetropft und weitere 20 Minuten gerührt. Die Lösung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt. Nach 15h wurde der Niederschlag abfiltriert und mit 1 mL THF_(abs.) gewaschen. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhielt man einen schwarzen Feststoff, der nach ¹H-NMR spektroskopischen Daten nicht der erwarteten Zielverbindung entsprach.

6.7.12 Komplexierungsversuch von 5,14-Dihydro-5,9,14,18-dibenzo-[b,l]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-2,3,11,12-tetraol mit FeCl₂ und Oxidation mit Luftsauerstoff

In einer Rückflussapparatur wurden über Nacht 76.1 mg (601.0 µmol) FeCl₂ in 8.0 mL Tetrahydrofuran_(abs.) unter Inertgas gerührt. Nachdem sich die Pellets gelöst hatten, gab man 441.1 mg (915.0 µmol) Triphenylamin hinzu und erwärmt auf 60 °C. Zu dieser Lösung wurden nun 71.0 mg (138.1 µmol) TAA-**b** gelöst in 30-40 mL THF_(abs.) über den Zeitraum von 5 min zugetropft. Anschließend wurde 30 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die Reaktionsapparatur wurde nun mit Frischluft kontaminiert. Nach 15h Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhielt man einen schwarzen Feststoff. Die ¹H-NMR spektroskopische Analyse wies nicht auf die Zielverbindung hin.

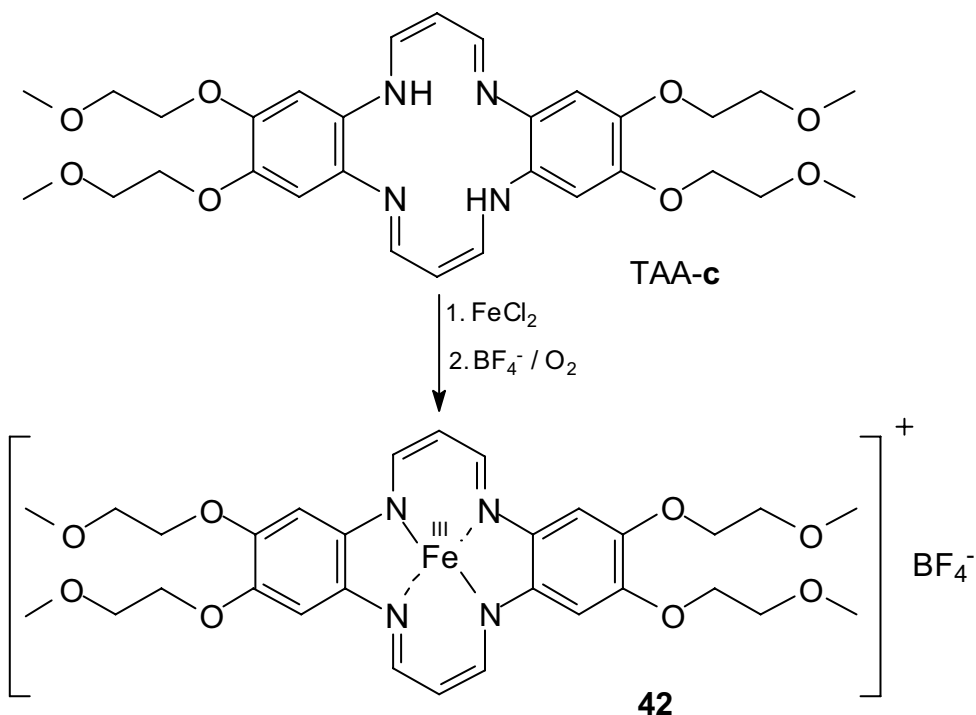
6.7.13 Darstellungsversuch von 2,3,11,12-Tetrakis-(methoxy-ethoxy) 5,9,14,18-dibenzo-[b,*h*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-Eisen(III)iodid mit Eisen(II)-acetat und Iod



In einer Rückflussapparatur wurden unter Sauerstoffausschluss (Ar) 128.6 mg (0.22 mmol) 2,3,11,12-Tetrakis-(methoxy-ethoxy)-5,14-dihydro-5,9,14,18-tetraaza-dibenzo[*a,h*]cyclotetradecene in 50 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 42.4 mg (0.28 mmol) NaI bei 30 °C zugegeben. Sobald eine homogene Lösung entstanden war, wurden 37.5 mg (0.22 mmol) Fe(OAc)₂ rasch zugegeben. Die Eisenlösung wurde separat in 15 mL Methanol angesetzt, welche bereits fünf Prozent Ascorbinsäure enthielt. Anschließend wurde soviel Triethylamin zur Reaktionslösung gegeben, bis ein pH-Wert von 9.5 erreicht war. Hiernach erwärmte man die Lösung auf Siedetemperatur. Nach zweieinhalb Stunden unter Rückfluss wurde mit 57.4 mg Iod (0.22 mmol) oxidiert. Nach 35 Minuten Rühren wurde auf 40 °C abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wurde mit Methanol und THF je ein mal gewaschen. Man erhielt einen schwarzen Feststoff, der weder in der Elementaranalyse noch in der Massenspektroskopie Hinweise auf den Eisenkomplex lieferte. Die Reaktion wurde Ohne Ascorbinsäure, mit unterschiedlichen Mengen der

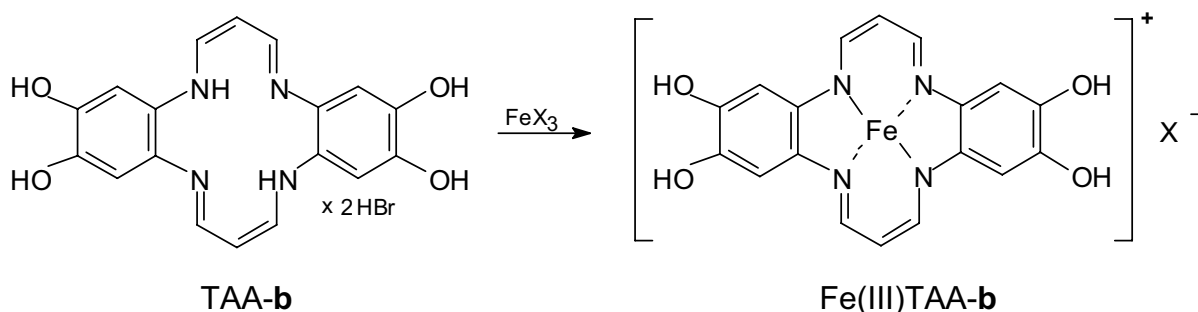
Edukte und veränderten Reaktionsparametern wiederholt, ohne die Zielverbindung zu erhalten.

6.7.14 Darstellungsversuch von 2,3,11,12-Tetrakis-(methoxy-ethoxy) 5,9,14,18-dibenzo-[b,*l*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen mit Eisen(II)chlorid



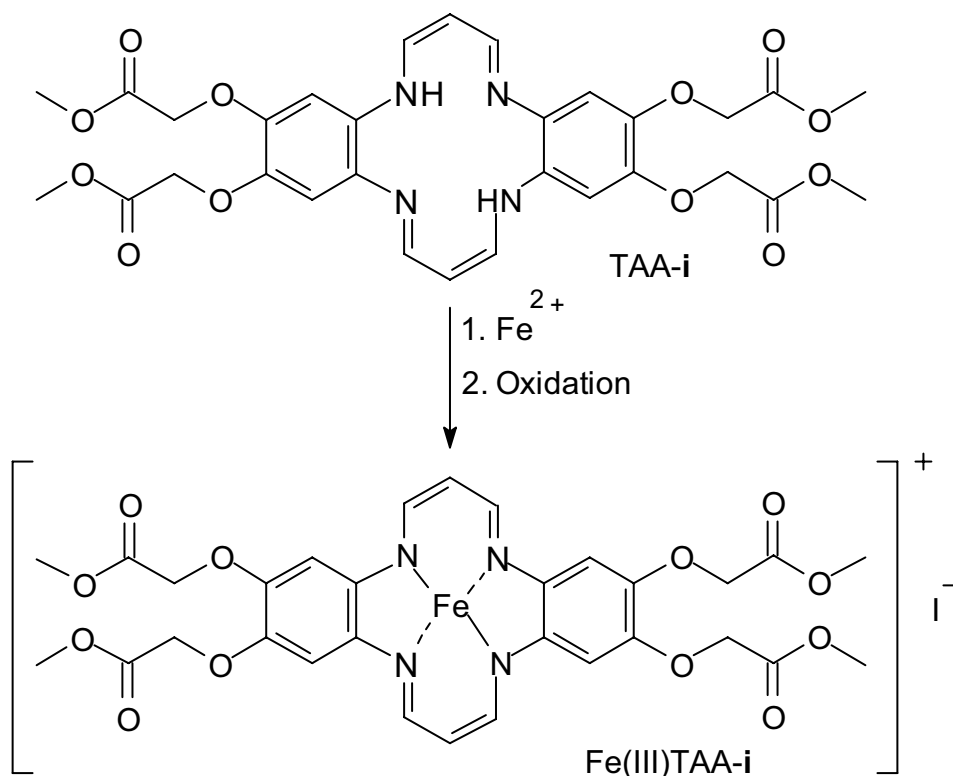
Es wurden 100.0 mg (0.17 mmol) 2,3,11,12-Tetrakis-(methoxy-ethoxy) 5,9,14,18-dibenzo-[b,*l*]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen zusammen mit in 30 mL Tetrahydrofuran und einer äquivalenten Menge Tetraethylammoniumtetrafluoroborat in einer ausgeheizten Apparatur vorgelegt und bei 66 °C unter Schutzgas (Ar) gelöst. Nach 10 Minuten wurde eine 60 °C warme Lösung von 11.5 mg (0.09 mmol) Eisen(II)chlorid in 20 mL THF zügig zugegeben. Nach weiteren 20 Minuten wurden nicht gelöste Partikel mit einer D4-Fritte heiss abfiltriert. Im Anschluss wurde synthetische Luft über einen Zeitraum von 90 Minuten eingeleitet. Danach wurde die Lösung abgekühlt und 24 Stunden bei 7 °C gelagert. Nach Filtration erhielt man einen schwarzen, kristallinen Feststoff, der jedoch einen zu niedrigen Eisengehalt hatte. Des Weiteren konnte die gesuchte Verbindung nicht massenspektroskopisch nachgewiesen werden.

6.7.15 Darstellungsversuch von 2,3,11,12-Tetrahydroxy-dibenzo-[b,i]-[1,4,8,11]tetraaza[14]annulen-Eisen(III)chlorid



In einer sauerstofffreien Rückflussapparatur wurden unter Schutzgasatmosphäre (Ar) 143.1 mg Triphenylamin mit 31.5 mg Eisen(III)chlorid (wasserfrei) vorgelegt und in 10 mL THF_(abs), welches 20 Minuten mit Argon begast wurden gelöst. Anschließend wurden 100.0 mg (19.45 µmol) Ligand, gelöst in 50 mL THF_(abs.) bei 60 °C, über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Hiernach wurde auf RT abgekühlt, das Rührwerk abgeschaltet und über Nacht auskristallisiert. Der Niederschlag wurde unter Schutzgas abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 60.0 mg eines schwarzen Feststoffes der nach MS und AAS Analyse nicht der Zielverbindung entsprach. Eine analoge Synthese wurde mit Eisen(III)bromid durchgeführt. Auch hier wiesen weder Elementaranalyse noch Massenspektroskopie auf die Entstehung des gewünschten Eisenkomplexes hin.

6.7.16 Darstellungsversuch des Eisen(III)-Komplexes aus 2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxymethylester)-5,9,14,18-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid



Die Synthese wurde analog dem Darstellungsversuch von 2,3,11,12-(2-methoxyethoxy)-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-eisen(III)iodid durchgeführt. In einer Rückflussapparatur wurden unter Sauerstoffausschluss 139.0 mg (0.22 mmol) 2,3,11,12-Tetrakis-(acetoxymethylester)-5,14-dihydro-dibenzo-[b,i]-1,4,8,11-tetraaza-[14]annulen in 50 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 42.4 mg (0.28 mmol) NaI bei 30 °C zugegeben. Der homogenen Lösung wurden 37.5 mg (0.22 mmol) Fe(OAc)₂ rasch zugegeben. Die Eisenlösung wurde separat in Methanol angesetzt, welche bereits fünf Prozent Ascorbinsäure enthielt. Anschließend wurde soviel Triethylamin zur Reaktionslösung gegeben, bis ein pH-Wert von 9.5 erreicht war. Hiernach erwärmte man die Lösung auf Siedetemperatur. Nach Zweieinhalb Stunden Reaktionszeit wurde mit 57.4 mg Iod (0.22 mmol) oxidiert. Nach 35 Minuten Rühren wurde auf 40 °C abgekühlt und filtriert. Mit Methanol und THF wurde je ein mal gewaschen. Man erhielt einen schwarzen Niederschlag, der weder in der Elementaranalyse noch in der Massenspektroskopie Hinweise auf den Eisenkomplex

lieferte. Anstelle von Ascorbinsäure wurde ebenfalls die etwas schwächer oxidationshemmende Glucose eingesetzt. Das Ergebnis war ebenfalls negativ.

7 Literaturverzeichnis

- [1] S. Melov, J. Ravenscroft, S. Malik, M. S. Gill, D. W. Walker, P. E. Clayton, D. C. Wallace, B. Malfroy, S. R. Doctrow, G. J. Lithgow, *Science* **2000**, 289, 1567.
- [2] S. J. Lippard, *Bioanorg. Chem., Vol. 1*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1995**.
- [3] Boyer, *The Enzymes*, 3rd ed., **1976**.
- [4] L. Stryer, *Biochemie*, 4th ed., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003**.
- [5] J. N. Sampayo, M. S. Gill, G. J. Lithgo, *Biochem. Soc.* **2003**, 1305.
- [6] T. P. Ryan, P. Timothy, D. A. Steven, *Critical Reviews in Toxicology* **1992**, 22, 119.
- [7] H. Sies, W. Stahl, *Ang. Chem.* **1986**, 98, 1061.
- [8] B. Halliwell, J. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*, 3rd ed., Oxford University Press, **1999**.
- [9] M. B. Yim, P. B. Chock, E. R. Stadtman, *Proc. Natl. Acad. of Sci. USA* **1990**, 87, 5006.
- [10] D. G. Harrison, *J. of Clinic. Invest.* **1997**, 100, 2153.
- [11] Riedel, *Anorganische Chemie, Vol. 2ed*, De Gruyter, **1992**.
- [12] S. Hippeli, E. F. Elstner, *FEBS Lett.* **1999**, 443, 1.
- [13] S. Singh, H. Khodr, M. I. Taylor, R. C. Hider, *Biochem. Soc. Symp.* **1993**, 61, 127.
- [14] Y. Xia, J. L. Zweier, *Proc. Nat. Acad. Sciences*, 94, 6954.
- [15] H. Zhang, A. Schmeisser, C. D. Garlichs, K. Plotze, U. Damme, W. G. Daniel, *Cardiovasc. Res.* **1999**, 44, 215.
- [16] F. Haber, J. Weiss, *Proc. Roy. Soc.* **1934**, 147, 322.
- [17] F. Buda, B. Ensing, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2775.
- [18] S. Goldstein, D. Meyerstein, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 547.
- [19] W. A. Pryor, *Annu. Rev. Physiol.* **1986**.
- [20] C. Richter, V. Gogvadze, R. Laffranchi, R. Schlapbach, M. Schweizer, M. Suter, P. Walter, M. Yaffee, *Biochem. Biophys. Acta* **1995**, 67, 1271
- [21] J. Eilmes, T. Holak, *Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences* **1978**, 26, 441.

- [22] B. Halliwell, M. V. Clement, L. H. Long, *FEBS Lett.* **2000**, 10, 486.
- [23] B. K. Vainstein, W. R. Melik, V. V. Barynin, A. A. Vagin, A. I. Grebenko, *J. Mol. Biol.* **1986**, 49, 188.
- [24] E. S. Henle, Y. Luo, W. Gassmann, S. Linn, *Biochem.* **1996**, 35, 12212.
- [25] *Biometals*, 12, **1999**.
- [26] B. E. Britigan, S. Pou, G. M. Rosen, D. M. Lilleg, G. R. Buettner, *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 17533.
- [27] G. Tachiev, J. A. Roth, A. R. Bowers, *Int. J. Chem. Kin.* **2000**, 32, 24.
- [28] M. L. Kremer, S. Croft, J. L. R. Smith, *Int. J. Chem. Kin.* **1985**, 17, 1299.
- [29] C. C. Winterbourn, *Toxicol. Lett.* **1995**, 82, 969.
- [30] A. Melnyk, N. K. Kildahl, A. R. Rendina, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3232.
- [31] J. Fontecave, J. L. Pierre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 77, 130.
- [32] C. Walling, M. Kurz, H. J. Schugar, *Inorg. Chem.* **1970**, 9, 931.
- [33] T. G. Traylor, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 102.
- [34] A. Robert, B. Looock, M. Momenteau, B. Meunier, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 706.
- [35] S. Autzen, *Dissertation, Entwicklung von Katalase- und Superoxiddismutase-Mimetika auf der Basis makrozyklischer Komplexe*, Universität Essen, **2001**.
- [36] S. P. Young, P. Aisen, *Biol. and Pathobiol.* **1994**, 597.
- [37] A. Erhardt, K. Hauck, D. Haussinger, *Med. Klin.* **2003**, 98, 685.
- [38] P. Carthew, R. E. Edwards, B. M. Dorman, *Hepatol.* **1991**, 13, 534.
- [39] A. Pietrangelo, G. Minotti, *J. Hepatol.* **1998**, 28, 8.
- [40] T. Uchida, *Int. J. Hematol.* **1995**, 62, 193.
- [41] J. Eaton, M. Qian, *Free Rad. in Biol. Med.* **2002**, 32, 833.
- [42] A. T. McKie, A. Rolfs, H. Bonkovsky, *Molecular Cell* **2000**, 5, 299.
- [43] U. Heinz, *Angewandte Chemie* **1999**, 111, 2733.
- [44] T. E. Clarke, V. Braun, G. Winkelmann, L. W. Tari, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 13966.
- [45] A. V. Kozlov, D. Y. Yegorov, Y. A. Vladimirov, O. A. Azizova, *Free Radical Biology and Medicine* **1992**, 13, 9.
- [46] U. Heinz, K. Hegetschweiler, P. Acklin, B. Faller, R. Lattmann, H. P. Schnebli, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2733.
- [47] J. B. Galey, O. Destree, J. Dumats, P. Pichaud, J. Marche, S. Genard, *Free Rad. Biol. and Med.* **1998**, 25, 881.

- [48] J. Paschke, M. Kirsch, H. G. Korth, H. d. Groot, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *44*, 11099.
- [49] F. Petrat, H. d. Groot, U. Rauen, *Arch. Bioch. Biophys.* **2000**, *376*, 74.
- [50] O. Loew, *US. Dept. Agri. Repts.* **1900**, *65*, 5.
- [51] N. Kirkman, M. Rolfo, A. M. Ferraris, G. F. Gaetani, *J. Biol. Chem.* **1999**, *20*, 13908.
- [52] I. Romero, L. Collomb, M. N. Deronzier, A. Latour, J. M. Pecaut, J. Revista, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1795.
- [53] P. Chelikani, I. Fita, P. C. Loewen, *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 192.
- [54] M. Zamocky, F. Koller, *Prog. in Biophys. and Mol. Biol.* **1999**, *72*, 19.
- [55] S. Shaik, S. P. d. Visser, F. Ogliaro, H. Schwarz, D. Schröder, *Chem. Biol.* **2002**, *6*, 556.
- [56] J. Baute, *Dissertation, Darstellung von Katalase-Mimetika auf Basis makrozyklischer Eisen(III)-Komplexe*, Univ. Duisburg-Essen, **2004**.
- [57] P. Nichols, I. Fita, P. C. Loewen, *Adv. Inorg. Chem* **2001**, *51*, 51.
- [58] U. Langer, L. Latanowicz, C. Hoelger, G. Buntkowsky, H. M. Vieth, H. H. Limbach, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 1446.
- [59] H. Hiller, P. Dimroth, H. Pfitzner, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *717*, 137.
- [60] C. Choua, P. Pacheco, C. Coquelet, E. Bienvenue, *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *65*, 79.
- [61] I. A. Salem, M. El-Maazawi, A. B. Zaki, *Int. J. Chem. Kin.* **2000**, *32*, 643.
- [62] S. Vesce, L. Kirk, D. G. Nicholls, *J. Neurochem.* **2004**, *90*, 683.
- [63] D. H. Busch, N. W. Alcock, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 585.
- [64] U. Rauen, *J. Hepatol.* **2004**, *40*, 607.
- [65] V. Goedken, V. L. Pluth, J. J. Peng, S. M. Bursten, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8014.
- [66] F. G. Klärner, Univ. Duisburg-Essen, **2005**.
- [67] K. Sigeo, *Fac. Sci.* **1978**, *33(8)*, 649.
- [68] F. A. L'Eplattenier, A. Pugin, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 917.
- [69] C. L. Honeybourne, P. Chave, *Com.* **1969**, 279.
- [70] R. Müller, D. Wöhrle, *Makromol. Chem.* **1975**, *176*, 2775.
- [71] B. Weber, H. Gørls, M. Rudolph, E. G. Jäger, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *337*, 247.
- [72] G. d. Sloof, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1935**, *54*, 995.

- [73] W. Cameron, B. Black, A. Giroux, G. Greidanus, *Tetra. Lett.* **1996**, 37, 4471.
- [74] H. V. Erp, *Chem. Ber.* **1931**, 64, 2813.
- [75] J. A. Navarro, M. Lopez, J. Soria, S. Lamas, *FASEB J.* **2001**, 15, 1291.
- [76] N. Nishiwaki, T. Ogihara, M. Tamura, N. Asaka, Kazushige Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *Heterocycles* **2002**, 57, 425.
- [77] C. Reichhardt, *Zeitschrift für Naturforschung / B* **1978**, 33, 1012.
- [78] A. Sobolev, M. C. R. Franssen, B. Vigante, B. Cekavicus, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 401.
- [79] W. Radunz, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2003**.
- [80] P. Stutte, W. Kiggen, F. Vogtle, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2065.
- [81] C. Ferreira, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1999**, 31, 995.
- [82] Y. Nishida, *J. Coord. Chem.* **1978**, 9, 161.
- [83] V. L. Goedken, J. Molin-Case, Y. A. Whang, *J. C. S. Chem. Comm.* **1973**, 337.
- [84] H. Jäger, H. Keutel, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 3512.
- [85] A. Klose, J. Hesschenbrouck, E. Solari, M. Latronico, C. Floriani, N. Re, A. Chiesi-Villa, C. Rivolli, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 591, 45.
- [86] J. L. Karn, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **1969**, 8, 1149.
- [87] G. Ackermann, D. Hesse, *ZAAC* **2004**, 375, 77.
- [88] E. G. Jäger, H. Keutel, *Chem. Ber.* **1995**, 513.
- [89] A. C. McGregor, P. J. Lukes, R. J. Osman, J. A. Crayston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 2, 809.
- [90] R. Sustmann, *Unveröffentlichte Ergebnisse* **2005**.
- [91] D. Kobus, *Diplomarbeit*, Universität Duisburg-Essen, **2004**.
- [92] F. Wiesemann, R. Wonnemann, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1424.
- [93] W. Sicking, R. Sustmann, *Unveröffentlichte Ergebnisse*, Universität Essen **2005**.
- [94] H. Keutel, I. Käßlinger, E.-G. Jäger, M. Grodzicki, V. Schünemann, A. X. Trautwein, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 2320.
- [95] S. Chouchane, I. Lippai, R. S. Magliozz, *Biochemistry* **2000**, 39, 9975.
- [96] G. S. Lukat-Rodger, N. L. Wengenack, F. Rusnak, K. R. Rodgers, *Biochemistry* **2000**, 39, 9984.
- [97] D. P. Hildebrand, D. L. Burk, R. Maurus, J. C. Ferrer, G. D. Brayer, A. G. Mauk, *Biochemistry* **1995**, 34, 1997.
- [98] M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.* **1961**, 6, 138.

- [99] S. Bell, J. A. Crayston, T. J. Dines, S. B. Ellahi, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 5252.
- [100] N. Saint-Cricq, C. Provost, N. Vivas, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 425.
- [101] G. Litwinienko, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **2002**, 68, 3433.
- [102] F. Hiroshi, *Computer Optical Disk* **2003**, 88.
- [103] D. Lexa, P. Rentien, J. M. Saveant, F. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 106, 4755.
- [104] D. H. Busch, *Pure and Applied Chemistry* **1980**, 52, 2477.
- [105] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19 ed., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig, **1993**.
- [106] J. C. Sauer, *Org. Synth. Coll.* **1963**, 4, 813.
- [107] Z. Budesinsky, A. Valenta, *Coll. Czech. Chem. Com.* **1971**, 34, 767.
- [108] D. F. Page, R. O. Clinton, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 218.
- [109] S. X. Cai, S. M. Kher, Z.-L. Zhou, V. Ilyin, S. A. Espitia, M. Tran, J. E. Hawkinson, R. M. Woodward, E. Weber, J. F. W. Keana, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 730.
- [110] F. Jaeger, *Proc Acad. Sci. Amsterdam* **1915**, 18, 617.
- [111] S. Meyer, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **1999**, 3, 148.
- [112] H. Moerkeved, S. M. Neset, O. Bjorlo, H. Kjosen, G. Hvistendahl, F. Mo, *Acta Chem. Scand.* **1995**, 49, 658.
- [113] Z. S. Khimii, *Journal of Structural Chemical* **2002**, 43, 206.

8 Anhang

Ergänzendes ^1H -NMR Spektrum aus Kapitel 3.4 zur Verbindung 2,2-Dimethyl-5,15-dihydro-di-[1,3]-dioxolo-[4,5]benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen von *M. Lange*

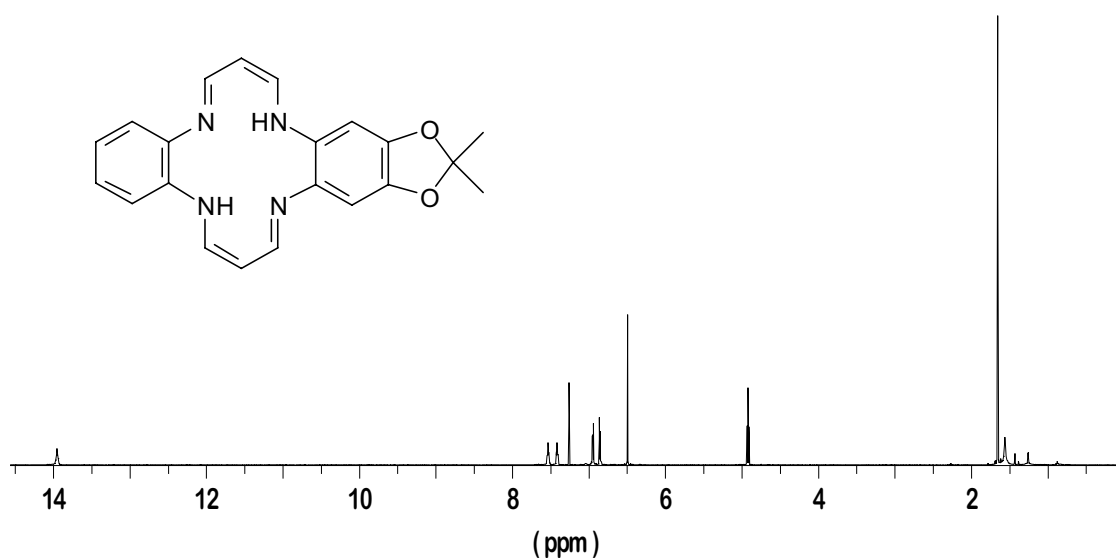


Abb. 52: ^1H -NMR-Spektrums (500 MHz, CDCl_3) von 2,2-Dimethyl-5,15-dihydro-di-[1,3]-dioxolo-[4,5]benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 13.95 (t, 2 H, 3-H); 7.53 (dd, $^3J\{H-4, H-5\} = 6.1 \text{ Hz}$, $^3J(H-4, H-3) = 6.1 \text{ Hz}$; 7.41 (dd, $^3J\{H-3, H-5\} = 6.1 \text{ Hz}$, $^3J(H-3, H-4) = 6.1 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 6.95-6.94 (m 2 H, 7-H); 6.86-6.84 (m 2 H, 6-H); 6.49 (s, 2 H, 2-H); 5.02 (t, $^3J\{(4-H, 3-H), (4-H, 3'-H)\} = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H, 4-H); 1.65 (s, 6 H, 1-H)

^1H -NMR Spektroskopiedaten der Verbindung 2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-[1,3]-dioxolo [4',5':4,5]benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen von Jörg Baute

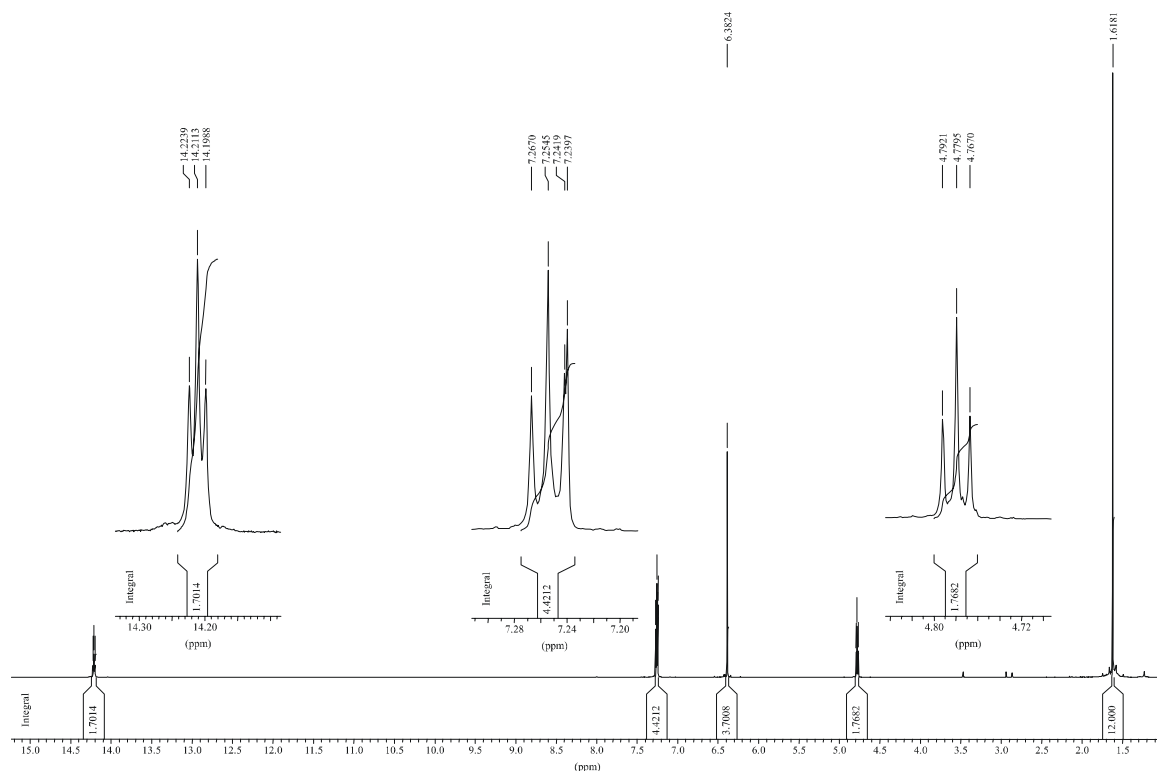


Abb. 53: ^1H -NMR-Spektrums (500 MHz, CDCl_3) von 2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-[1,3]-dioxolo [4',5':4,5]benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 1.62 (s, 12 H, 1-H); 4.77 (t, $^3J \{(4\text{-H}, 3\text{-H}), (4\text{-H}, 3'\text{-H})\} = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, 4-H); 6.38 (s, 4 H, 2-H); 7.26 (dd, $^3J \{(3\text{-H}, 4\text{-H}), (3'\text{-H}, 4\text{-H})\} = 6.3 \text{ Hz}$, $^3J \{(3\text{-H}, 5\text{-H}), (3'\text{-H}, 5\text{-H})\} = 6.3 \text{ Hz}$, 4 H, 3-H, 3'-H); 14.21 (t, $^3J \{(5\text{-H}, 3\text{-H}), (5\text{-H}, 3'\text{-H})\} = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, 5-H)

^1H -NMR Spektroskopiedaten der Verbindung 5,14-Dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen von *Hiller/Dimroth*

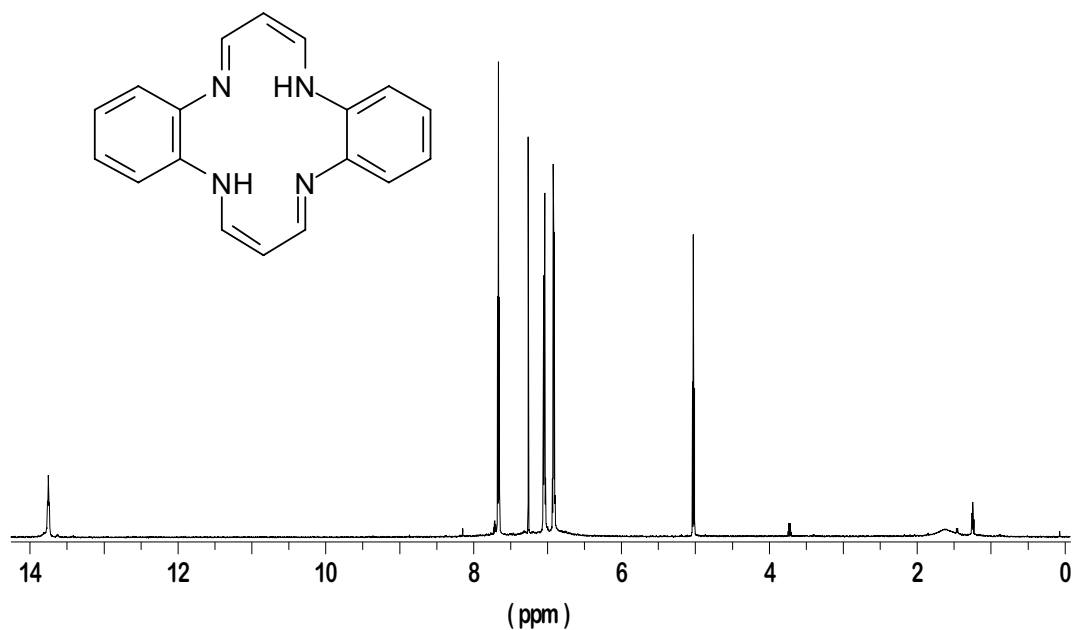


Abb. 54: ^1H -NMR-Spektrums (500 MHz, CDCl_3) von 5,14-Dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 13.75 (t, $^3J\{5\text{-H}, 3\text{-H}\} = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H, 5-H); 7.66 (dd, $^3J\{H\text{-}3, H\text{-}5\} = 6.1 \text{ Hz}$, $^3J(H\text{-}3, H\text{-}4) = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H); 7.03 (m 4 H, 2-H); 6.92 (m 4 H, 1-H); 5.02 (t, $^3J\{(4\text{-H}, 3\text{-H}), (4\text{-H}, 3'\text{-H})\} = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H, 4-H)

Röntgenstrukturdaten der Verbindung Fe(III)TAA-d:

Table 1. Crystal data and structure refinement for tbusthm.

Identification code	tbusthm		
Empirical formula	C ₄₂ H ₅₆ N ₄ O ₁₂ * 2[C ₂ H ₆ O]		
Formula weight	901.04 Da		
Density (calculated)	1.208 g cm ⁻³		
F(000)	484		
Temperature	203(2) K		
Crystal size	0.38 x 0.32 x 0.03 mm		
Crystal color	brown		
Crystal description	plate		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	triclinic		
Space group	P $\bar{1}$		
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 8.626(2) Å	α = 101.978(4)°	
	<i>b</i> = 9.345(2) Å	β = 92.122(4)°	
	<i>c</i> = 17.119(4) Å	γ = 112.324(4)°	
Volume	1238.4(5) Å ³		
Z	1		
Cell measurement reflections used	4391		
Cell measurement theta min/max	2.28° to 21.05°		
Diffractometer control software	Bruker AXS SMART Vers. 5.054 1997/98		
Diffractometer measurement device	Siemens SMART CCD area detector system		
Diffractometer measurement method	Fullsphere data collection		
	in omega at 0.3° scan width		
	two runs with 720 frames, phi = 0°, 270° and two runs with 436 frames, phi = 88°, 180°		
Theta range for data collection	2.43° to 28.42°		
Completeness to theta = 28.42°	97.4 %		
Index ranges	-11<= <i>h</i> <=11, -12<= <i>k</i> <=12, -22<= <i>l</i> <=22		
Computing data reduction	Bruker AXS SAINT program Vers. 6.02A		
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹		
Computing absorption correction	Bruker AXS SADABS program multiscan V2.03		
Absorption correction details	R.H. Blessing, Acta Cryst. (1995) A51 33-38		
Max. / min. transmission	1.00 / 0.80		
R _(merg) before/after correction	0.0978 / 0.0363		

Computing structure solution	Bruker AXS SHELXTL Vers. 5.10 DOS/WIN95/NT
Computing structure refinement	Bruker AXS SHELXTL Vers. 5.10 DOS/WIN95/NT
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Reflections collected	15571
Independent reflections	6067 [$R_{\text{int}} = 0.0391$]
Data / restraints / parameters	4166 / 0 / 289
Goodness-of-fit on F^2	1.051
Weighting details	$w = 1/[\sigma^2 (F_o^2) + (0.108 \cdot P)^2 + 0.1012 \cdot P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0682$, $wR_2 = 0.1686$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0979$, $wR_2 = 0.1866$
Largest diff. peak and hole	0.449 and -0.475 $\text{e}\text{\AA}^{-3}$
Treatment of hydrogen atoms	Riding model on idealized geometries with the 1.2 fold (1.5 fold for methyl and hydroxy groups) isotropic displacement parameters of the equivalent Uij of the corresponding carbon atom

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for tbusthm. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	7957(1)	9034(2)	4834(1)	31(1)
O(2)	8138(2)	6118(2)	3121(1)	42(1)
O(3)	6962(2)	7940(2)	3136(1)	37(1)
O(4)	7411(1)	10848(2)	6090(1)	32(1)
O(5)	6819(2)	12469(2)	8120(1)	40(1)
O(6)	7233(2)	10192(2)	7613(1)	51(1)
O(7)	12029(5)	1924(5)	143(2)	147(1)
N(1)	2002(2)	5053(2)	4529(1)	26(1)
N(2)	1410(2)	7112(2)	5756(1)	27(1)
C(1)	886(2)	2402(2)	3627(1)	29(1)
C(2)	2224(2)	3920(2)	4010(1)	28(1)
C(3)	3403(2)	6503(2)	4917(1)	24(1)
C(4)	3086(2)	7553(2)	5550(1)	24(1)
C(5)	784(2)	8059(2)	6239(1)	28(1)
C(6)	4416(2)	9004(2)	5965(1)	27(1)
C(7)	6034(2)	9445(2)	5730(1)	25(1)
C(8)	6350(2)	8433(2)	5066(1)	25(1)
C(9)	5060(2)	6974(2)	4689(1)	26(1)
C(10)	8531(2)	7919(2)	4355(1)	29(1)
C(11)	7769(2)	7364(2)	3471(1)	28(1)
C(12)	7475(3)	5223(3)	2260(1)	47(1)
C(13)	8250(5)	3975(4)	2141(2)	93(1)
C(14)	8135(3)	6361(4)	1705(1)	63(1)
C(15)	5549(3)	4441(3)	2170(2)	58(1)
C(16)	7169(2)	11940(2)	6746(1)	30(1)
C(17)	7086(2)	11396(2)	7538(1)	32(1)
C(18)	6426(3)	12158(3)	8934(1)	45(1)
C(19)	4864(4)	10610(4)	8815(2)	82(1)
C(20)	6096(4)	13607(4)	9352(1)	66(1)
C(21)	7974(4)	12141(4)	9392(2)	69(1)
C(30)	10640(6)	1491(6)	1414(2)	115(2)

C(31)	11393(4)	1716(4)	701(2)	75(1)
-------	----------	---------	--------	-------

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for tbusthm.

O(1)-C(8)	1.3918(19)	C(8)-O(1)-C(10)	117.59(13)
O(1)-C(10)	1.439(2)	C(11)-O(2)-C(12)	121.75(15)
O(2)-C(11)	1.350(2)	C(7)-O(4)-C(16)	118.31(13)
O(2)-C(12)	1.504(2)	C(17)-O(5)-C(18)	121.75(15)
O(3)-C(11)	1.220(2)	C(2)-N(1)-C(3)	121.15(14)
O(4)-C(7)	1.392(2)	C(5)-N(2)-C(4)	126.95(14)
O(4)-C(16)	1.432(2)	C(5)#1-C(1)-C(2)	124.88(16)
O(5)-C(17)	1.352(2)	N(1)-C(2)-C(1)	124.08(15)
O(5)-C(18)	1.507(2)	C(4)-C(3)-C(9)	118.19(14)
O(6)-C(17)	1.211(2)	C(4)-C(3)-N(1)	117.21(14)
O(7)-C(31)	1.134(4)	C(9)-C(3)-N(1)	124.56(15)
N(1)-C(2)	1.313(2)	C(3)-C(4)-C(6)	120.27(14)
N(1)-C(3)	1.435(2)	C(3)-C(4)-N(2)	118.19(14)
N(2)-C(5)	1.360(2)	C(6)-C(4)-N(2)	121.54(15)
N(2)-C(4)	1.424(2)	N(2)-C(5)-C(1)#1	124.45(16)
C(1)-C(5)#1	1.382(2)	C(7)-C(6)-C(4)	120.49(16)
C(1)-C(2)	1.445(2)	O(4)-C(7)-C(6)	124.83(15)
C(3)-C(4)	1.413(2)	O(4)-C(7)-C(8)	115.43(14)
C(3)-C(9)	1.423(2)	C(6)-C(7)-C(8)	119.73(15)
C(4)-C(6)	1.421(2)	O(1)-C(8)-C(9)	125.21(15)
C(5)-C(1)#1	1.382(2)	O(1)-C(8)-C(7)	115.47(14)
C(6)-C(7)	1.398(2)	C(9)-C(8)-C(7)	119.30(14)
C(7)-C(8)	1.426(2)	C(8)-C(9)-C(3)	121.86(15)
C(8)-C(9)	1.393(2)	O(1)-C(10)-C(11)	113.76(14)
C(10)-C(11)	1.528(2)	O(3)-C(11)-O(2)	125.56(16)
C(12)-C(15)	1.526(3)	O(3)-C(11)-C(10)	126.10(16)
C(12)-C(13)	1.534(4)	O(2)-C(11)-C(10)	108.34(14)
C(12)-C(14)	1.535(4)	O(2)-C(12)-C(15)	109.24(17)
C(16)-C(17)	1.537(3)	O(2)-C(12)-C(13)	102.26(18)
C(18)-C(19)	1.525(4)	C(15)-C(12)-C(13)	111.4(2)
C(18)-C(20)	1.528(3)	O(2)-C(12)-C(14)	109.45(18)
C(18)-C(21)	1.530(4)	C(15)-C(12)-C(14)	112.9(2)
C(30)-C(31)	1.421(5)	C(13)-C(12)-C(14)	111.0(2)
		O(4)-C(16)-C(17)	112.78(15)

O(6)-C(17)-O(5)	126.47(17)
O(6)-C(17)-C(16)	124.53(17)
O(5)-C(17)-C(16)	108.99(15)
O(5)-C(18)-C(19)	108.58(18)
O(5)-C(18)-C(20)	103.02(18)
C(19)-C(18)-C(20)	112.2(2)
O(5)-C(18)-C(21)	109.86(18)
C(19)-C(18)-C(21)	113.4(2)
C(20)-C(18)-C(21)	109.3(2)
O(7)-C(31)-C(30)	178.3(5)

Symmetry transformations used to generate
equivalent atoms:

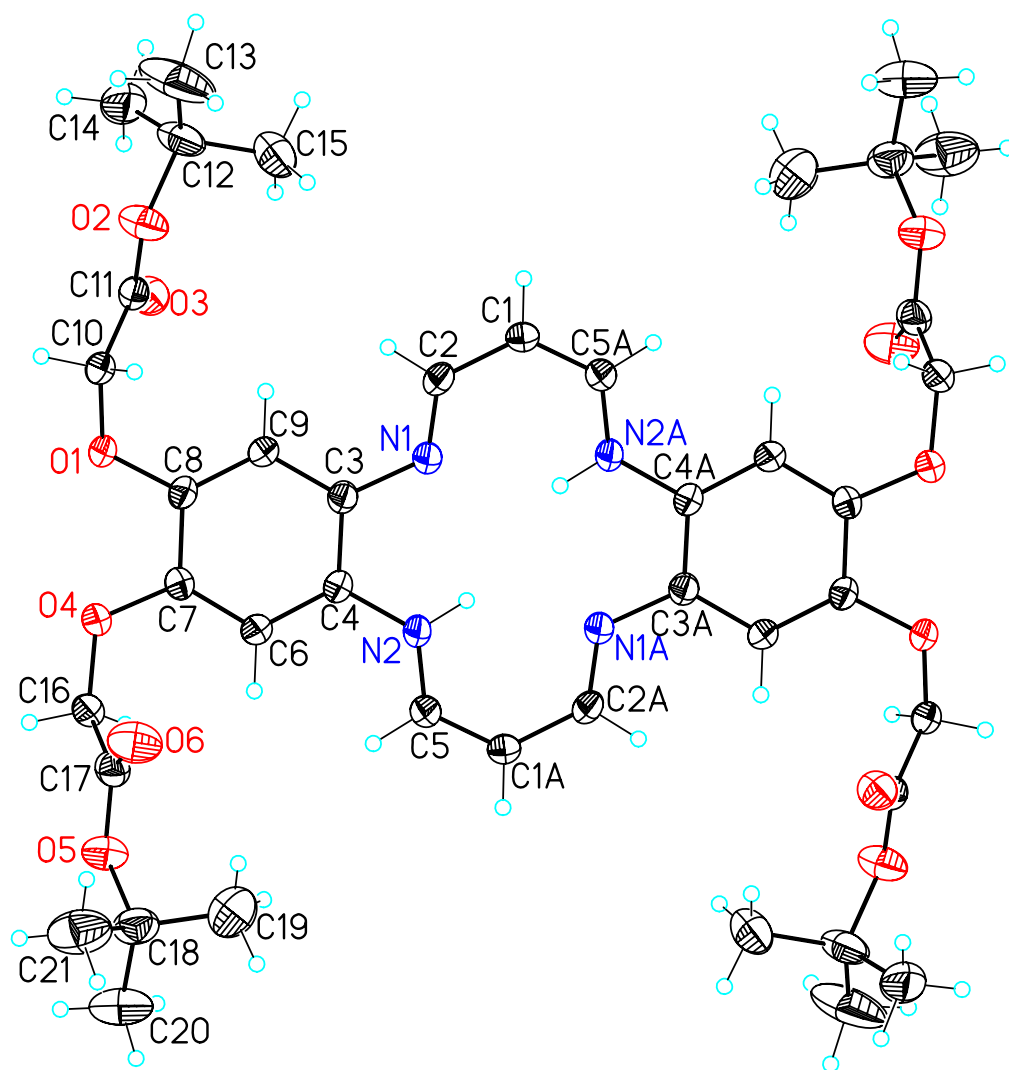
#1 -x,-y+1,-z+1

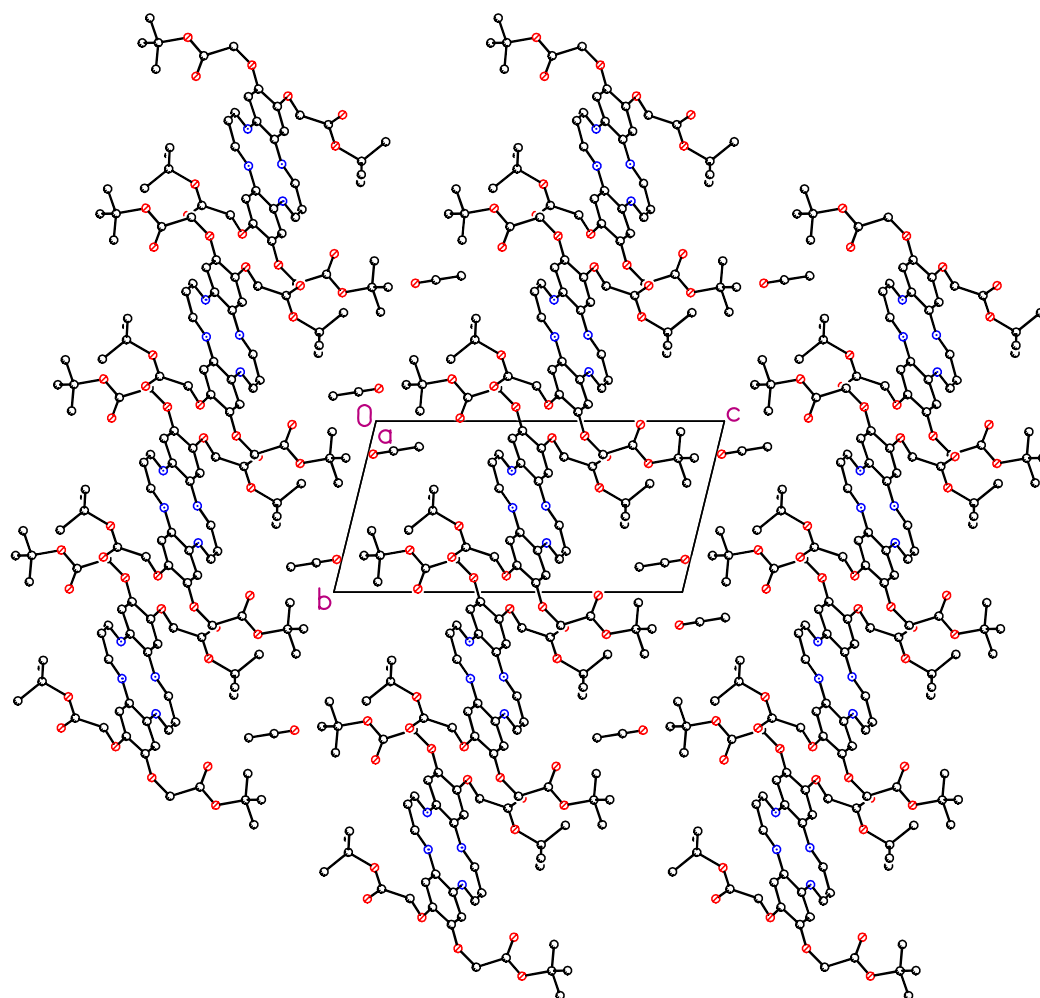
Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for tbusthm. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O(1)	19(1)	31(1)	34(1)	-2(1)	8(1)	4(1)
O(2)	53(1)	43(1)	33(1)	-5(1)	-6(1)	30(1)
O(3)	37(1)	36(1)	38(1)	6(1)	2(1)	17(1)
O(4)	22(1)	31(1)	32(1)	-4(1)	4(1)	3(1)
O(5)	52(1)	41(1)	28(1)	5(1)	6(1)	23(1)
O(6)	69(1)	51(1)	43(1)	9(1)	5(1)	38(1)
O(7)	133(3)	140(3)	149(3)	41(2)	32(2)	27(2)
N(1)	21(1)	23(1)	29(1)	4(1)	5(1)	7(1)
N(2)	19(1)	24(1)	33(1)	1(1)	5(1)	5(1)
C(1)	27(1)	27(1)	30(1)	-1(1)	8(1)	11(1)
C(2)	22(1)	30(1)	31(1)	7(1)	9(1)	10(1)
C(3)	21(1)	25(1)	26(1)	6(1)	4(1)	8(1)
C(4)	20(1)	26(1)	26(1)	6(1)	5(1)	8(1)
C(5)	25(1)	24(1)	30(1)	2(1)	5(1)	7(1)
C(6)	23(1)	29(1)	27(1)	1(1)	5(1)	9(1)
C(7)	21(1)	26(1)	24(1)	3(1)	0(1)	6(1)
C(8)	19(1)	29(1)	27(1)	6(1)	5(1)	8(1)
C(9)	22(1)	27(1)	26(1)	2(1)	6(1)	9(1)
C(10)	20(1)	32(1)	30(1)	1(1)	4(1)	9(1)
C(11)	23(1)	25(1)	32(1)	5(1)	7(1)	7(1)
C(12)	52(1)	48(1)	33(1)	-12(1)	-6(1)	25(1)
C(13)	119(3)	92(2)	69(2)	-39(2)	-29(2)	79(2)
C(14)	52(1)	82(2)	36(1)	1(1)	9(1)	11(1)
C(15)	54(1)	48(1)	48(1)	-2(1)	-1(1)	4(1)
C(16)	25(1)	29(1)	30(1)	-1(1)	2(1)	8(1)
C(17)	26(1)	35(1)	31(1)	1(1)	-1(1)	12(1)
C(18)	51(1)	55(1)	29(1)	9(1)	9(1)	22(1)
C(19)	79(2)	78(2)	68(2)	17(2)	32(2)	5(2)
C(20)	93(2)	79(2)	39(1)	4(1)	15(1)	52(2)
C(21)	82(2)	105(2)	37(1)	17(1)	5(1)	55(2)
C(30)	164(4)	173(4)	67(2)	28(2)	28(2)	133(4)
C(31)	77(2)	70(2)	79(2)	7(2)	-6(2)	36(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and i displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for tbusthm.

	x	y	z	U(eq)
H(7)	11512	1148	-240	221
H(2N)	638	6159	5482	33
H(1)	1180	1660	3249	35
H(2)	3349	4117	3879	33
H(5)	1562	9120	6501	33
H(6)	4200	9685	6412	33
H(9)	5298	6267	4265	31
H(10A)	8253	7007	4581	34
H(10B)	9739	8407	4386	34
H(13A)	9467	4512	2277	139
H(13B)	7980	3377	1584	139
H(13C)	7802	3254	2488	139
H(14A)	7687	7180	1816	94
H(14B)	7771	5767	1148	94
H(14C)	9359	6853	1798	94
H(15A)	5203	3819	2569	87
H(15B)	5120	3750	1635	87
H(15C)	5099	5260	2251	87
H(16A)	6140	12057	6611	36
H(16B)	8084	12964	6825	36
H(19A)	3983	10618	8449	123
H(19B)	4459	10497	9329	123
H(19C)	5166	9725	8590	123
H(20A)	7072	14571	9357	99
H(20B)	5896	13552	9901	99
H(20C)	5112	13620	9065	99
H(21A)	8229	11259	9110	104
H(21B)	7743	12022	9930	104
H(21C)	8932	13136	9426	104
H(30A)	9498	683	1266	172
H(30B)	10604	2480	1711	172
H(30C)	11291	1143	1748	172
H(31B)	11374	2755	846	90
H(31A)	12399	1830	1009	90





Lebenslauf

Name: Karl-Heinz Seiffert
Geburtstag: 25.06.1965
Geburtsort: Wuppertal
Familienstand: Ledig

1972-1977 Besuch der Grundschule in Wuppertal
1977-1978 Besuch der Hauptschule in Wuppertal
1978-1983 Besuch der Realschule in Wuppertal

1984-1987 Berufsausbildung zum Chemiefacharbeiter bei der Herberts GmbH
Wuppertal Barmen

1988-1990 Besuch der Fachoberschule zum Erlangen der Fachhochschulreife in
Düsseldorf (Abendform)

1991 Immatrikulation an der Bergischen Gesamthochschule (Universität) in
Wuppertal für den Studiengang Chemie (D-II)

1997 Immatrikulation zum Hauptstudium Chemie an der Universität
Oldenburg (Oldbg.)

2000 Abschluss der Diplom-Chemiker Hauptprüfung

2000 Beschäftigung als Diplom Chemiker bei der Herberts GmbH/DuPont in
Wuppertal

2001-2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Essen
Durchführung der Promotionsarbeit am Institut für Organische Chemie
der Universität Duisburg-Essen Standort Essen unter Leitung von Prof.
Dr. Dr. h.c. R. Sustmann in Kooperation mit dem Institut für
Physiologische Chemie unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. H. de Groot
am Universitätsklinikum Essen